

SÉRIE A, N° 1850

N° D'ORDRE : 2717

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Paul CHAUCHARD

Préparateur à l'Ecole Pratique des Hautes Etudes

1^{re} THÈSE. — LES FACTEURS DE LA TRANSMISSION GANGLIONNAIRE
(ANALYSE CHRONAXIMÉTRIQUE).

2^e THÈSE. — ÉTUDES PHYSICO-CHIMIQUES SUR LES EAUX DE LA RANCE
CANALISÉE (APPRÉCIATION DE LA SALINITÉ PAR LA
MÉTHODE CONDUCTIMÉTRIQUE).

23 MARS 1939

Soutenues le

1939, devant la Commission d'examen.

M. LAPICQUE, *Président.*

M. LAUGIER
M. PRENANT } *Examineurs.*

PARIS

HERMANN & C^{ie}, ÉDITEURS

6, rue de la Sorbonne, 6

1939



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555824_0005

LES FACTEURS
DE LA
TRANSMISSION GANGLIONNAIRE
(ANALYSE CHRONAXIMÉTRIQUE)

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES NATURELLES

PAR

Paul CHAUCHARD

Préparateur à l'Ecole Pratique des Hautes Etudes

1^{re} THÈSE. — LES FACTEURS DE LA TRANSMISSION GANGLIONNAIRE
(ANALYSE CHRONAXIMÉTRIQUE).

2^e THÈSE. — ÉTUDES PHYSICO-CHIMIQUES SUR LES EAUX DE LA RANCE
CANALISÉE (APPRÉCIATION DE LA SALINITE PAR LA
MÉTHODE CONDUCTIMÉTRIQUE).

Soutenues le

1939, devant la Commission d'examen.

M. LAPICQUE, *Président.*

M. LAUGIER

M. PRENANT

} *Examineurs.*

PARIS

HERMANN & C^{ie}, ÉDITEURS

6, rue de la Sorbonne, 6

1939

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

Doyen honoraire . . . M. MOLLIARD.

Doyen C. MAURAIN, *Professeur*, Physique du Globe

Professeurs honoraires



H. LEBESGUE.
A. FERNBACH.
Emile PICARD.
LÉON BRILLOUIN.
GUILLET.
PÉCHARD.
FREUNDLER.
AUGER.

BLAISE.
DANGEARD.
LESPIEAU.
MARCHIS.
VESSIOT.
PORTIER.
MOLLIARD
LAPICQUE.

G. BERTRAND
ABRAHAM.
Ch. FABRY.
LÉON BERTRAND.
WINTREBERT.
DUBOSCQ.
BOHN.
RABAUD.

PROFESSEURS

M. CAULLERY . . . T	Zoologie (Evolution des êtres organisés).	H. BÉGHIN . . . T	Mécanique physique et expérimentale.
Emile BOREL . . . T	Calcul des probabilités et Physique mathématique.	FOCH	Mécanique expérimentale des fluides.
Jean PERRIN . . . T	Chimie physique.	PAUTHENIER . . .	Physique (P. C. B.).
E. CARTAN T	Géométrie supérieure.	De BROGLIE . . . T	Théories physiques.
A. COTTON T	Recherches physiques.	CHRÉTIEN	Optique appliquée.
J. DRACH T	Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	P. JOB	Chimie générale.
Charles PÉREZ . . T	Zoologie.	LABROUSTE . . .	Physique du Globe.
M. GUICHARD . . . T	Analyse et mesures chimiques.	PRENANT T	Anatomie et histologie comparées.
Paul MONTEL . . . T	Théorie des fonctions et Théorie des transformations.	VILLEY	Mécanique physique et expérimentale.
L. BLARINGHEM . T	Botanique.	COMBES T	Physiologie végétale.
G. JULIA T	Mécanique analytique et Mécanique céleste.	GARNIER T	Mathématiques générales.
C. MAUGUIN . . . T	Minéralogie.	PÉRÈS	Mécanique théorique des fluides.
A. MICHEL-LÉVY T	Pétrographie.	HACKSPILL . . .	Chimie (P. C. B.).
H. BÉNARD T	Mécanique expérimentale des fluides.	LAUGIER T	Physiologie générale.
A. DENJOY T	Application de l'analyse à la Géométrie.	TOUSSAINT . . .	Technique Aéronautique.
L. LUTAUD T	Géographie physique et Géologie dynamique.	M. CURIE	Physique (P. C. B.).
Eugène BLOCH . . T	Physique.	G. RIBAUD T	Hautes températures.
G. BRUHAT T	Physique théorique et Physique céleste.	CHAZY T	Mécanique rationnelle.
E. DARMOIS . . . T	Enseignement de Physique.	GAULT	Chimie (P. C. B.).
A. DEBIERNE . . . T	Physique générale et Radioactivité.	CROZE	Recherches physiques.
A. DUFOUR T	Physique (P. C. B.).	DUPONT T	Théories chimiques.
L. DUROYER . . .	Optique appliquée.	LANQUINE T	Géologie structurale et Géologie appliquée.
A. GUILLIERMOND T	Botanique.	VALIRON	Mathématiques générales.
M. JAVILLIER . . . T	Chimie biologique.	BARRABÉ	Géologie structurale et géologie appliquée.
ROBERT-LÉVY . . . T	Physiologie comparée.	MILLOT	Biologie animale (P. C. B.).
F. PICARD	Zoologie (Evolution des êtres organisés).	F. PERRIN	Théories physiques.
Henri VILLAT . . . T	Mécanique des fluides et applications.	VAYON	Chimie organique.
Ch. JACOB T	Géologie.	G. DARMOIS . . .	Calcul des Probabilités et Physique mathématique.
P. PASCAL T	Chimie générale.	CHATTON T	Biologie maritime.
M. FRÉCHET . . . T	Calcul différentiel et Calcul intégral.	AUBEL	Chimie biologique.
E. ESCLANGON . . T	Astronomie.	J. BOURCART . .	Géographie physique et Géologie dynamique.
M ^{me} RAMART-LUCAS. T	Chimie organique.	M ^{me} JOLIOT-CURIE.	Physique générale et Radioactivité.
		PLANTFOL	Biologie végétale (P. C. B.).
		CABANNES	Enseignement de Physique.
		GRASSÉ	Biologie animale (P. C. B.).
		PRÉVOST	Chimie (P. C. B.).
		BOULIGAND . . .	Mathématiques.

Secrétaire A. PACAUD.

Secrétaire honoraire . . . D. TOMBECK.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LOUIS LAPICQUE

Membre de l'Institut et de l'Académie de Médecine.

A MES PARENTS

LES DOCTEURS A. ET B. CHAUCHARD

Directeurs à l'Ecole Pratique des Hautes Etudes.

A MA FEMME

A MA FILLE

SOMMAIRE

	Pages
INTRODUCTION	3

PREMIÈRE PARTIE

Les conceptions actuelles sur la transmission ganglionnaire.

CHAP. I. — Rôle des ganglions	9
CHAP. II. — Les processus physiques de la transmission ganglionnaire.....	16
CHAP. III. — La sensibilité pharmacologique des ganglions	31
CHAP. IV. — Processus chimiques de la transmission ganglionnaire..	42
CHAP. V. — Les théories de la transmission ganglionnaire.....	53
CHAP. VI. — La transmission ganglionnaire et les autres types de transmission	60

SECONDE PARTIE

L'excitabilité des neurones préganglionnaires et ganglionnaires et ses variations.

CHAP. I. — Accord chronologique et transmission de l'excitation....	71
CHAP. II. — L'excitabilité des fibres préganglionnaires et postganglionnaires sympathiques et parasympathiques.....	93
CHAP. III. — Mode d'action de la nicotine.....	109
CHAP. IV. — Les agents modificateurs de l'excitabilité des fibres sympathiques	134
CHAP. V. — Blocage de la conduction et chronaxie.....	155
CHAP. VI. — Variation d'excitabilité des fibres préganglionnaires et blocage synaptique de la transmission.....	192
CHAP. VII. — Les variations d'excitabilité des neurones ganglionnaires après section préganglionnaire.....	201

TROISIÈME PARTIE

Discussion et compléments.

CHAP. I. — Processus d'excitation et d'inhibition dans les fibres nerveuses	224
CHAP. II. — Mécanisme de la transmission ganglionnaire	236

CHAP. III. — Synapse surrénale et synapse ganglionnaire.....	249
CHAP. IV. — La localisation des relais ganglionnaires par nicotinisation	260
CHAP. V. — Considérations pharmacologiques.....	264
CONCLUSIONS	273
BIBLIOGRAPHIE.....	279





INTRODUCTION

LE problème de la transmission synaptique de l'influx est, à l'heure actuelle, une des questions les plus étudiées de la physiologie, mais il s'en faut que le mécanisme du phénomène soit encore totalement éclairci. De nombreux points demeurent dans l'ombre et des discussions souvent passionnées s'élèvent entre partisans et détracteurs de telle ou telle interprétation, de telle ou telle théorie.

Ce qui paraît à peu près démontré, c'est l'existence de deux types bien différents de transmission : une transmission rapide et localisée, correspondant histologiquement à une synapse bien différenciée, où les deux éléments sont en contact intime, et une transmission lente et diffuse, allant de pair avec des rapports beaucoup moins serrés entre les deux éléments. Le premier mode est représenté par la synapse neuromusculaire entre nerf volontaire et muscle strié, et par les synapses interneuroniques, le second mode comprend la transmission aux terminaisons nerveuses de la vie végétative (muscles lisses, glandes, etc...).

Une telle distinction correspond précisément à celle qui a pu être établie grâce aux travaux et aux techniques de L. LAPICQUE : les transmissions rapides sont des transmissions entre éléments chronologiquement accordés, isochrones, où l'excitation unique est efficace ; les transmissions lentes sont des transmissions entre éléments chronologiquement différents, hétérochrones, où il est nécessaire de réitérer les excitations.

Mais en ce qui concerne le mécanisme exact de la transmission, les Physiologistes se répartissent en deux groupes : alors que tous admettent actuellement l'intervention de processus chimiques, l'existence d'un transmetteur chimique de l'excitation,

pour les transmissions lentes et diffuses ; en ce qui concerne les transmissions rapides, pour les uns la transmission physique directe de l'influx analogue à celle d'un stimulus électrique suffit à expliquer les phénomènes ; pour les autres, là aussi il y a intervention d'un médiateur chimique dont les propriétés sont adaptées à la rapidité de ce genre de transmission.

Le « neuromimétisme » parfait de stimuli électriques appropriés a pu être pleinement établi par les travaux de L. LAPICQUE, faisant de la transmission physique de l'influx un phénomène non seulement possible, mais, à notre avis, démontré ; cependant l'existence parallèle de processus purement chimiques dans cette transmission paraît certaine.

Dans le cas de la transmission des influx aux synapses des ganglions autonomes, on se trouve en présence d'une transmission histologiquement bien définie. Comme pour les autres synapses, on a distingué des mécanismes physiques et des mécanismes chimiques de la transmission sur le rôle desquels la discussion reste ouverte.

Mais cette transmission ganglionnaire n'avait pratiquement pas été étudiée à l'aide des méthodes quantitatives précises de mesure de l'excitabilité introduites par L. LAPICQUE. Nous avons pensé qu'il y avait là une lacune à combler et qu'une telle recherche pourrait amener des résultats intéressants pour le problème de la transmission ganglionnaire.

Nous verrons que cet espoir était fondé et que notre travail aboutit à la conclusion que si une transmission physique était ici comme dans les autres transmissions rapides, un phénomène probable, elle est en fait un phénomène certain. Mais nous avons pu également prouver l'improbabilité d'une intervention directe de processus chimiques, dans la transmission elle-même.

La première partie de cet ouvrage est consacrée au rappel de nos connaissances actuelles sur les processus de la transmission ganglionnaire et à l'exposé des théories proposées pour leur explication.

Dans une seconde partie nous exposons les résultats de nos expériences personnelles sur l'excitabilité des deux neurones préganglionnaire et ganglionnaire soit à l'état normal soit au cours des actions pharmacodynamiques, particulièrement celle des agents dit « nicotiniques » dont l'action est classiquement

considérée comme ganglionnaire, soit après section et dégénérescence des fibres préganglionnaires.

La troisième partie enfin envisage la portée de nos résultats, tant du point de vue physiologique, en ce qui concerne le mécanisme de la transmission ganglionnaire, que du point de vue pharmacologique, pour l'interprétation du mode d'action des agents « nicotiniques » ou sympatholytiques.

* * *

J'ai réuni dans le présent travail ceux de mes résultats qui concernent la transmission ganglionnaire. Je ne parlerai qu'incidemment et à titre comparatif de mes expériences sur les autres types de transmission ; une publication ultérieure sera consacrée au cas des effecteurs de la vie de nutrition. Toutes ces recherches ont été effectuées au Laboratoire de Physiologie générale de la Sorbonne. Qu'il me soit permis d'exprimer ici ma profonde gratitude à mon Maître, Monsieur le professeur L. LAPICQUE, gratitude déjà lointaine, puisqu'elle date de 1922, époque à laquelle il m'a exceptionnellement accueilli, encore lycéen auprès de mes Parents, dans son Laboratoire. Depuis cette date, il n'a cessé de s'intéresser à moi, me faisant profiter de ses excellents conseils, et il a contribué à me faire réfléchir sur les problèmes physiologiques qui le préoccupent lui-même, surtout lorsqu'il me confia la rédaction de ses Cours, en 1935 et 1936, attirant ainsi mon attention sur la transmission nerveuse. Que Madame LAPICQUE, dont le nom est indissolublement attaché à celui de M. LAPICQUE, trouve ici également mes remerciements pour sa bienveillante attention.

Je veux exprimer toute ma reconnaissance à mes Parents, les Docteurs A. et B. CHAUCHARD mes premiers Maîtres en Physiologie ; c'est à leur contact, en vivant au Laboratoire, à la Sorbonne ou dans les Laboratoires maritimes, depuis mes plus jeunes années, que j'ai appris à aimer cette science ; ce sont eux qui ont guidé mes premiers pas dans la recherche physiologique, me faisant profiter notamment de leur grande connaissance de l'excitabilité itérative ; c'est enfin leur aide qui m'a permis de réussir certaines des expériences parfois délicates qui sont rapportées ici. D'autres expériences ont été effectuées avec la colla-

boration de ma Femme, qui, depuis deux ans, n'a cessé de me seconder avec dévouement dans mon travail scientifique, ce dont je tiens à la remercier.

Mon Maître, Monsieur le Professeur H. PIÉRON qui s'est toujours intéressé à mes travaux, et à qui je dois ma fonction actuelle, a droit ainsi que Madame PIÉRON à toute ma reconnaissance. Je remercie spécialement Monsieur le Professeur H. LAUGIER d'avoir bien voulu s'intéresser à ma thèse, malgré ses hautes occupations, Monsieur A. M. MONNIER, Maître de Conférences à la Sorbonne et Mademoiselle C. VEIL, Assistant, de m'avoir toujours aimablement fait profiter de leurs connaissances, Monsieur le Professeur D. T. BARRY, de Cork, qui m'a fait bénéficier de son savoir étendu en Pharmacologie.

Je ne saurais enfin oublier ce que je dois à tous les Maîtres dont j'ai suivi l'enseignement, tant à la Sorbonne, en Physique, Chimie et Sciences naturelles, qu'à la Faculté de Médecine.



PREMIÈRE PARTIE

LES CONCEPTIONS ACTUELLES
SUR LA
TRANSMISSION GANGLIONNAIRE

CHAPITRE I

Rôle des ganglions.

Les ganglions placés sur le trajet des voies nerveuses de la vie végétative, formations à ce point caractéristiques, que DASTRE et MORAT avaient proposé pour ce système nerveux le nom de ganglionnaire, ont depuis longtemps sollicité l'attention des physiologistes. Dès l'origine, alors que certains n'en faisaient que de simples annexes des fibres nerveuses — « diverticules de l'esprit » (WILLIS, 1683), centres d'impulsion aidant au fluide nerveux (LANCISI, 1718) ou des stations d'aiguillage permettant la division des fibres, leur irradiation dans tous les sens ou inversement la réunion de plusieurs fibres en une seule (MECKEL, 1749) — d'autres au contraire les considéraient comme de véritables centres nerveux, comme « autant de petits cerveaux » (WINSLOW, 1732). Pour BICHAT (1801), l'auteur de la distinction entre vie animale et vie organique, chaque ganglion est « comme un centre particulier indépendant des autres par son action, fournissant ou recevant ses nerfs particuliers comme le cerveau fournit ou reçoit les siens, n'ayant rien de commun que par les anastomoses avec les autres organes analogues. Il y a autant de centres particuliers et par conséquent de petits systèmes nerveux secondaires qu'il y a de ganglions ».

Mais, à mesure que se précisaient les propriétés des ganglions (action tonique, trophique, excitomotrice, pouvoir inhibiteur, pouvoir réflexe) qui les rapprochaient des centres nerveux, on arrivait à la conception de leur dépendance vis-à-vis du système nerveux central. Fr. FRANCK écrivait en 1884 : « on arrive à cette conception que, si les ganglions du sympathique présentent quelque apparence d'activité propre, ce n'est que de seconde main, pour ainsi dire, par suite d'un emprunt fait aux centres nerveux supérieurs. Les ganglions interviennent comme des

appareils d'innervation centrale secondaires, subordonnés. Le sympathique constituerait, dès lors, une émanation du système encéphalo-rachidien, comparable au système des nerfs dits de la vie de relation, mais en différant par la présence d'appareils cellulaires jouant un rôle important quoique subordonné à l'influence des centres nerveux supérieurs ».

Cette conception devait être confirmée peu après par les recherches de GASKELL et de LANGLEY. Ces auteurs ont démontré que le ganglion était un relai synaptique : à ce niveau l'axone d'un neurone central se termine au contact du périkaryone d'un neurone périphérique. Les ganglions sympathiques dépendent donc bien du système nerveux central, dont ils reçoivent les impulsions et les transmettent à la périphérie, mais centres de neurones distincts, ils possèdent une certaine autonomie, une certaine influence propre sur l'organe effecteur.

Après un bref rappel de la constitution du relai ganglionnaire et des propriétés spéciales des neurones ganglionnaires, nous envisagerons plus longuement l'état actuel de nos connaissances sur les processus spéciaux de transmission de l'influx au niveau de la synapse ganglionnaire.

1. LE RELAI GANGLIONNAIRE.

Les études minutieuses entreprises par LANGLEY, soit à l'aide de la méthode de dégénérescence, soit à l'aide du test pharmacodynamique des synapses, la nicotine, qu'il avait découvert, ont établi que les voies autonomes comportent deux neurones, un neurone dit préganglionnaire, neurone médullaire dont l'axone ou fibre préganglionnaire se termine dans un ganglion et un neurone ganglionnaire qui lui fait suite dont l'axone ou fibre postganglionnaire unit le ganglion à l'organe effecteur dans lequel il se termine.

Les périkaryones des neurones préganglionnaires sont des périkaryones étoilés de plus petite taille que les périkaryones moteurs, situés dans la corne latérale de la moelle à la base de la corne antérieure. La fibre préganglionnaire d'abord contenue dans la racine ventrale du nerf rachidien, gagne le ganglion sympathique par le rameau communicant, où elle peut se terminer en s'arborisant autour des cellules ganglionnaires. La fibre post-

ganglionnaire née de celle-ci passe soit dans le nerf sympathique périphérique, soit dans le cordon intermédiaire, soit (région thoracique) gagne par le rameau communicant le nerf rachidien

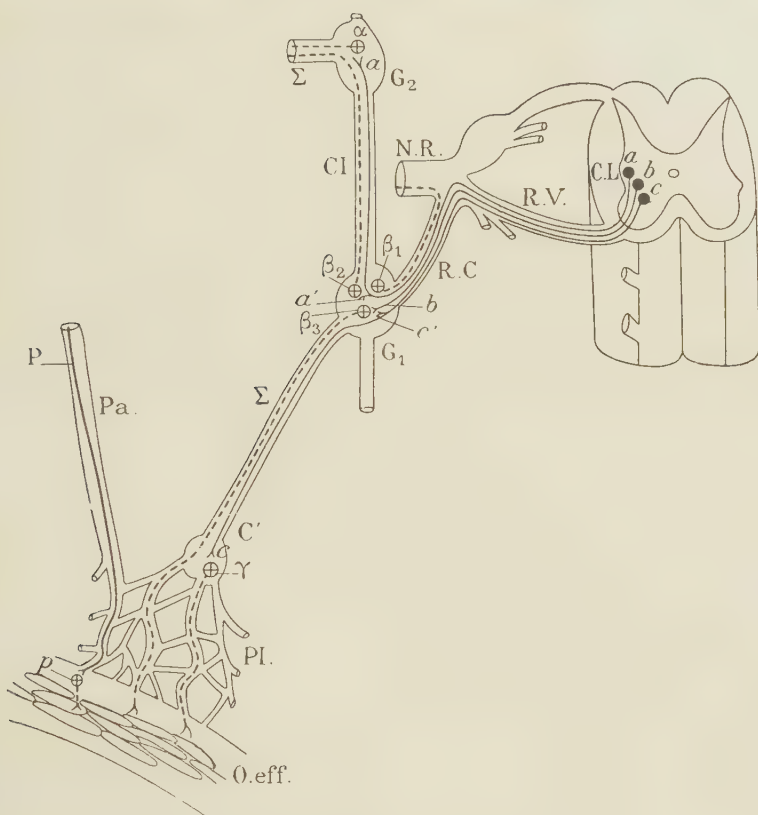


FIG. 1. — Constitution neuronique de la voie sympathique (schéma).

(D'après P. Chauchard, rédaction du cours de L. Lapicque, 1935).

En trait plein, les neurones préganglionnaires, en trait interrompu les neurones ganglionnaires. C. L. corne latérale de la moelle, R. V. racine ventrale, N. R. nerf rachidien, R. C. rameau communicant, G₁G₂ ganglions sympathiques latérovertébraux, CI cordon intermédiaire, Σ nerf sympathique périphérique, G' ganglion sympathique prévertébral, Pl. plexus nerveux périphérique, O. eff. organe effecteur.

a, b, c neurones préganglionnaires avec leurs collatérales *a'* et *c'*

α , β_1 , β_2 , β_3 , γ neurones ganglionnaires.

En Pa, nerf parasympathique, avec P axone préganglionnaire et p, neurone ganglionnaire intramural.

auquel elle se joint. Assez souvent la fibre préganglionnaire traverse le ganglion sans s'y arrêter et se prolonge directement dans le nerf sympathique où elle voisine avec les fibres postganglion-

naires. Mais elle n'ira jamais jusqu'à l'organe effecteur, ni même à son voisinage : elle s'arrêtera dans un ganglion prévertébral et une fibre postganglionnaire lui fera suite. D'autres fibres préganglionnaires enfin passent dans le cordon intermédiaire et vont se terminer dans un ganglion latéro-vertébral situé plus haut ou plus bas (fig. 1). C'est ainsi que les nerfs dilatateurs de la pupille, les nerfs vasoconstricteurs de l'oreille comprennent des neurones préganglionnaires dont les axones issus de la moelle en sortent par les premières racines dorsales, passent dans les ganglions correspondants et, sans prendre relai, gagnent le ganglion cervical supérieur où ils se terminent, et des neurones ganglionnaires situés dans ce ganglion dont les axones cheminant d'abord dans le plexus carotidien gagnent la périphérie.

La voie parasympathique est également constituée par deux neurones successifs, l'un central, l'autre ganglionnaire. Mais ici le neurone préganglionnaire a un trajet plus long : le relai se fait soit tout contre l'organe d'aboutissement (ganglion ophtalmique pour l'iris, ganglion sous-maxillaire pour la glande sous-maxillaire, etc...) soit, à défaut, dans l'épaisseur même des parois de l'organe, les neurones ganglionnaires étant alors intramuraux. Tel serait le cas pour la plupart des viscères : vessie, cœur, intestin. Dans ce dernier cas ces neurones constituent sans doute les plexus de MEISSNER et d'AUERBACH.

Précisons que d'après LANGLEY, il n'existe pas dans les ganglions de cellules d'association unissant entre eux, les neurones d'un ou de plusieurs ganglions. Mais une seule fibre préganglionnaire de par la multiplicité de ses branches terminales est en rapport avec de nombreuses cellules ganglionnaires. Ainsi est augmenté le territoire de propagation des impulsions transmises par les fibres préganglionnaires. BIDDER et VOLKMANN (1842) ont d'ailleurs montré que les fibres préganglionnaires qui pénètrent dans un ganglion sont moins nombreuses que les fibres postganglionnaires qui en émanent. Dans le ganglion cervical supérieur du Chat, la proportion serait de 1 à 32 (RANSON et BILLINGSLEY).

De plus les fibres préganglionnaires abandonnent souvent des collatérales dans les ganglions où elles ne s'arrêtent pas. Ainsi peut s'expliquer le caractère diffus de l'innervation végétative.

GASKELL avait cru possible de distinguer nettement fibres

préganglionnaires et postganglionnaires, les premières étant myélinisées, tandis que les secondes seraient dépourvues de myéline. En fait, une telle distinction, vraie en première approximation n'est pas rigoureuse, car beaucoup de fibres préganglionnaires, ou sont dépourvues de myéline, ou perdent leur myéline longtemps avant d'atteindre le ganglion et enfin certaines fibres postganglionnaires sont myélinisées (nerfs ciliaires notamment).

2. ACTIVITÉ AUTONOME DU GANGLION.

Les ganglions comportant les périkaryones de neurones spéciaux peuvent exercer une activité autonome en dehors de l'influence des centres supérieurs. C'est ce que montre bien l'examen des Chiens « sans moelle » tels ceux de GOLTZ et EWALD ou plus récemment de H. HERMANN et ses collaborateurs. Chez ces Chiens la plupart des fonctions de nutrition continuent à s'exercer correctement, la pression artérielle, en particulier, retrouve en quelques jours « sensiblement le niveau même qu'elle possédait » antérieurement. L'équilibre nutritif indispensable à la conservation de l'individu est respecté « et la vie se poursuit, troublée certes, mais non compromise par la disparition d'un contrôle central dont la mission est de discipliner les activités plutôt que de les susciter, puisqu'en son absence, ces activités continuent à remplir leur rôle et à servir l'organisme pour lequel elles travaillent ». Ceci est lié à l'influence tonique des ganglions sur les organes effecteurs, influence assez bien établie aujourd'hui.

De même, si dans le cas du cœur, la persistance de l'automatisme de l'organe isolé s'explique par l'origine musculaire, myocardique de cet automatisme, dans le cas de l'intestin au contraire l'origine de l'automatisme, sa commande, paraît bien être de nature nerveuse, sous la dépendance des plexus nerveux périphériques (MORIN).

Cette possibilité d'autonomie des ganglions suggère qu'ils peuvent posséder un pouvoir réflexe. La question n'est pas encore totalement éclaircie. L'existence de réflexes ganglionnaires a paru établie [cas du ganglion sous-maxillaire (CLAUDE-BERNARD), du ganglion mésentérique inférieur (SOKOWNIN), des ganglions ophtalmiques et stellaire (François FRANCK)], mais d'une part, d'autres auteurs n'ont pu en mettre en évidence

(notamment ABUREL et A. et B. CHAUCHARD pour le réflexe de SOKOWNIN) ; d'autre part LANGLEY a pu montrer qu'il ne s'agissait pas de vrais réflexes empruntant des fibres centripètes, mais de pseudoréflexes ou « réflexes d'axone » conduits de façon antidromique par des fibres préganglionnaires et gagnant le ganglion par des collatérales de ces fibres. La dégénérescence des fibres préganglionnaires abolit le phénomène. Cependant divers auteurs (notamment LAIGNEL-LAVASTINE) admettent encore l'existence de fibres centripètes sympathiques et de vrais réflexes ganglionnaires. Il est plus classique de considérer les fibres sensitives de la vie végétative comme appartenant au système cérébro-spinal et les réflexes végétatifs comme ayant leur centre de réflexion dans la moelle, ne gagnant qu'ensuite le ganglion. Si une telle voie semble certaine pour le réflexe moteur de la vessie, pourtant les fibres sensitives paraissent bien dans ce cas de nature sympathique, d'après les mesures de chronaxie de ABUREL et A. et B. CHAUCHARD.

Le contrôle central exercé par les ganglions sur les organes périphériques résulte également de leur action trophique manifeste : muscles lisses ou glandes sont considérablement transformés par l'énervation. C'est là une question importante car on ne saurait comparer un organe normal à un organe énérvé, tant en ce qui concerne son excitabilité que sa sensibilité pharmacologique. Ainsi MELTZER et AUER (1904) ont noté que l'énervation sympathique sensibilisait les muscles lisses à l'adrénaline (vaisseaux, membrane nictitante, iris). De nombreuses observations ont confirmé ces faits. L'énervation parasympathique sensibilise aussi le muscle lisse, notamment à l'acétylcholine (SHEN et CANNON).

Notons que la simple séparation du ganglion cervical supérieur d'avec les centres exerce déjà, après dégénérescence des fibres préganglionnaires, un léger effet sur l'organe effecteur dans le cas de la membrane nictitante, qui devient plus sensible à l'adrénaline (HAMPEL, CANNON et ROSENBLUETH, BRÜCKE) phénomène encore mal expliqué.

Enfin les cellules ganglionnaires déconnectées du névraxe sont capables de donner naissance à des décharges d'influx. Ces décharges sont parfois rythmiques et ont alors une fréquence (12 par seconde) voisine de celle des cellules corticales (BERGER).

« La synchronisation des influx peut s'expliquer, écrit GOVAERTS qui a mis ces faits en évidence sur le ganglion stellaire, par l'existence de pelotons dendritiques solidarissant des groupes de neurones, qui est la caractéristique structurale de tous les ganglions sympathiques (STÖHR). » Le degré d'activité du ganglion paraît d'autant plus marqué que la déconnexion est plus ancienne. Le mécanisme d'entretien est l'expression de l'automatisme des cellules, il n'est pas d'ordre humoral ou réflexe. WHITTERIDGE a retrouvé une telle activité spontanée sur le ganglion ciliaire isolé des centres.



CHAPITRE II

Les processus physiques de la transmission ganglionnaire.

Entre l'arrivée de l'influx aux terminaisons préganglionnaires et le départ du nouvel influx dans la fibre postganglionnaire, la transmission synaptique proprement dite, l'excitation de la cellule ganglionnaire, l'émission de l'influx ganglionnaire s'accompagnent d'un certain nombre de phénomènes physiques ou chimiques encore incomplètement connus, mais dont le rôle paraît essentiel dans le mécanisme de la transmission. Il s'y rattache des processus ultérieurs conséquence de l'émission de l'influx qui s'étendent jusqu'à l'instant où la cellule nerveuse a récupéré son état primitif.

C'est le ganglion cervical supérieur où se relaient toutes les fibres sympathiques de la région céphalique qui a été surtout utilisé (1). Trois méthodes principales ont servi à cette étude :

a) *Comparaison entre les effets de la stimulation des fibres pré-ganglionnaires et des fibres postganglionnaires* sur l'organe d'aboutissement, en général la membrane nictitante (QUERIDO (1924), VEACH et PEREIRA (1925), KNOEFEL et DAVIS (1933), BROWN (1934), CANNON et ROSENBLUETH (1937)).

b) *Comparaison des enregistrements électriques pré et postganglionnaires* : BISHOP et HEINBECKER (1932), surtout ECCLES (1934-1938), ROSENBLUETH et SIMEONE (1938), etc... Des explorations analogues ont été faites sur le ganglion stellaire (FISCHER et LÖWENBACH (1933), BRONK, PUMPHREY et HERVEY (1935), BRONK, TOWER, SOLANDT et LARRABEE (1938), un ganglion lombaire (OBRADOR et ODORIZ) (1935), le ganglion mésentérique inférieur (LLOYD, 1937), enfin un ganglion parasymphatique, le ganglion ciliaire (WHITTERIDGE, 1937).

(1) Principalement chez le Chat.

c) *Perfusion du ganglion* : KIBJAKOW (1933), FELDBERG et GADDUM (1934), FELDBERG et VARTIAINEN (1934), BROWN et FELDBERG (1936), etc... pour le ganglion cervical supérieur, BRONK et ses collaborateurs pour le ganglion stellaire.

En ce qui concerne les processus physiques seuls à envisager maintenant, les enregistrements du potentiel d'action ganglionnaire développé sous l'influence de stimuli préganglionnaires maximaux, ou sous-maximaux, isolés, successifs ou répétitifs à rythmes variés ou de stimuli antidromiques appliqués sur des fibres postganglionnaires, les modifications apportées par des stimuli portés non plus sur le tronc préganglionnaire commun, mais sur les deux branches de l'anneau de VIENSSENS à divers intervalles, ou par l'envoi successif d'un stimulus préganglionnaire et d'un stimulus antidromique, etc... ont amené à un certain nombre de résultats que nous exposerons succinctement.

1° Il paraît tout d'abord bien établi (BROWN, BISHOP et HEINBECKER, BRONK et ses collaborateurs) qu'à un influx préganglionnaire correspond un seul influx postganglionnaire, quel que soit le mode de stimulation (stimulus unique ou stimuli répétés). La stimulation maximale des fibres préganglionnaires détermine une décharge unique des cellules ganglionnaires.

Les ganglions sympathiques ne sont donc pas, comme le pensait tout d'abord CANNON (1914) des transformateurs de fréquence, adaptant les impulsions d'origine centrale aux tissus spéciaux et lents auxquels elles sont destinées. Les expériences de QUERIDO (1929) qui étayaient cette hypothèse et révélaient une fréquence optimale différente pour les deux sortes de fibres ont été reconnues fausses (VEACH et PEREIRA, KNOEFEL et DAVIS).

Cependant, dans certains cas, durant la stimulation tétanique des fibres préganglionnaires ou durant la période qui suit cette stimulation, une simple onde préganglionnaire pourrait provoquer des décharges répétitives des cellules ganglionnaires (CANNON et ROSENBLUETH, ROSENBLUETH et SIMEONE).

Inversement, en étudiant l'interaction de deux stimuli envoyés à divers intervalles sur les deux branches de l'anneau de VIEUSSENS, ECCLES a pu établir que des influx par eux-mêmes sous-liminaires fournis par diverses fibres préganglionnaires à

une même cellule ganglionnaire, peuvent en sommant leur action, donner lieu à une onde postganglionnaire.

2° Les différences histologiques (diamètre plus élevé, et souvent myélinisation des fibres préganglionnaires) entre fibres préganglionnaires et fibres postganglionnaires se traduisent physiologiquement : la vitesse de propagation est de 2 à 5 fois plus grande dans les fibres préganglionnaires.

3° La conduction à la synapse ganglionnaire n'est possible que dans le seul sens physiologique, les influx antidromiques ne se transmettent pas aux fibres préganglionnaires.

4° L'influx postganglionnaire ne naît pas directement de l'influx préganglionnaire, il existe en effet au niveau du ganglion un temps perdu spécial, le délai synaptique, délai très court de l'ordre de quelques millisecondes, un peu variable avec les divers types de cellules, qui serait inexplicable avec la simple conduction. Entre les deux influx, doit donc prendre place une chaîne de phénomènes spéciaux : transmission synaptique, action locale synaptique sur le neurone ganglionnaire, propagation à l'ensemble du périkaryone, lequel réagit, si l'excitation est suffisante, en lançant un influx dans son axone.

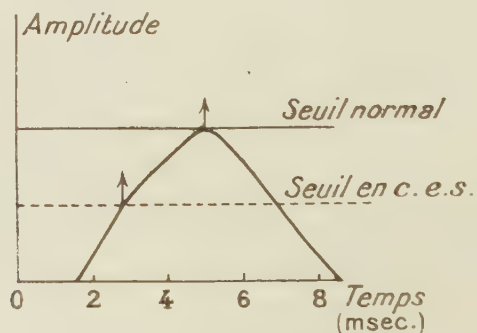


FIG. 2. — Etat d'excitation produit par un influx sur une cellule ganglionnaire.

La flèche indique le moment de la réponse.

(D'après Eccles, 1937).

5° Sur le mécanisme de ces phénomènes, nous en sommes, nous le verrons, réduits aux hypothèses ; nous ignorons notamment leur durée respective. Mais tout se passe comme si, sous l'influence de l'influx préganglionnaire, naissait dans la cellule

ganglionnaire un « état d'excitation », dont le développement peut être schématisé ci-contre (fig. 2). Cet état croît, atteint un maximum, où, s'il est assez fort, il déclenche la réponse de la cellule, l'émission de l'influx, et, dans le cas contraire, décroît pour s'annuler en quelques millisecondes.

En effet, d'une part si l'on essaie de retarder la décharge de l'influx postganglionnaire après stimulation préganglionnaire (envoi d'un influx antidromique qui rend la fibre postganglionnaire, pendant un court instant, inapte à fonctionner : période réfractaire), après un court délai cette décharge devient impossible (au bout de 1,5 msec. pour les cellules S_1) : l'état d'excitation a eu le temps de disparaître.

D'autre part pendant quelques millisecondes après un stimulus inefficace, un second stimulus aura une action plus grande qu'à l'état isolé, et s'il était lui-même inefficace, pourra devenir efficace. Il peut y avoir sommation d'états d'excitation successifs, si l'intervalle des stimuli est assez court pour que ces états

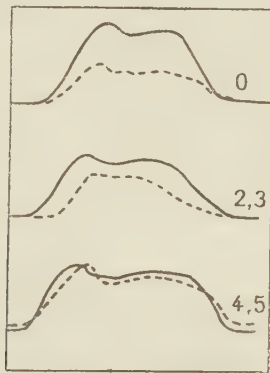


FIG. 3. — Réponse comparée à un deuxième stimulus appliqué 0, 2, 3 msec et 4,5 msec après un premier stimulus, mais sur l'autre branche de l'anneau de Vieussens (en trait plein) et à ce même stimulus seul (en pointillé).

(D'après Eccles, 1937).

d'excitation n'aient pas le temps de s'annuler. Ce phénomène se met en évidence en excitant à chaque fois des fibres préganglionnaires différentes (pour éliminer leur période réfractaire propre) se rendant aux mêmes cellules ganglionnaires (excitation successive des deux branches de l'anneau de VIEUSSENS). Cette « facilitation » disparaît au bout de 4,5 msec. (ECCLES) (fig. 3).

Le déclenchement de la cellule ganglionnaire serait donc ana-

logue à l'excitation d'un nerf ou de tout tissu excitable, pour lesquels un assez semblable, « état d'excitation » a été décrit (BLAIR et ERLANGER, MONNIER).

6° Quand l'influx postganglionnaire a été émis sous forme d'une onde négative ample et brève (durée totale 6 à 8 msec.) (le « spike potential »), la cellule ganglionnaire devient pour une courte période inapte à fonctionner : période réfractaire absolue. Cette période dont la durée est caractéristique peut se mesurer indépendamment de celle des fibres préganglionnaires (stimulation des deux branches de l'anneau de VIEUSSENS). Après la période réfractaire absolue, la cellule redevient progressivement excitable (période réfractaire relative).

7° Si on recueille le potentiel d'action, non sur les fibres postganglionnaires, mais sur le ganglion lui-même, on voit qu'après l'onde principale qui, seule, se propage dans les fibres post-

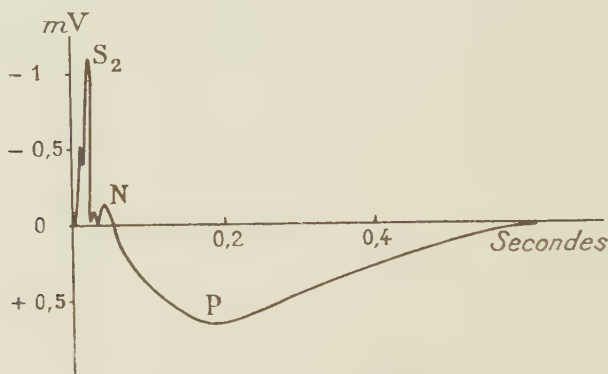


FIG. 4. — Potentiel d'action ganglionnaire.
(D'après Eccles, 1935).

ganglionnaires, la cellule ne revient pas d'emblée au potentiel primitif. Il existe des potentiels retardés (after-potentials). Ceux-ci comprennent (fig. 4) tout d'abord une onde négative (onde *N* de ECCLES) qui suit immédiatement le potentiel principal, est de même sens et ne peut en être dissociée que par divers artifices. Sa durée est d'environ 100 msec. Puis vient une onde inverse positive (onde *P* de ECCLES) dont le maximum est 0,15 sec. après le stimulus et qui se prolonge beaucoup, jusqu'à 0,5 sec. après le stimulus. D'après ECCLES, ces deux ondes ne seraient pas en fait successives, mais commenceraient simultanément, concurrem-

ment à l'onde principale, tout de suite après le délai synaptique. Ceci résulte notamment de l'action de la nicotine ou des études d'interférence entre des ondes produites par des stimuli successifs. Nous ne verrions en réalité qu'un potentiel global, la superposition de l'onde *N* sur le début de l'onde *P*, reportant en apparence plus loin le sommet de celle-ci, qui se prolonge bien après la terminaison de l'onde *N* (fig. 5).

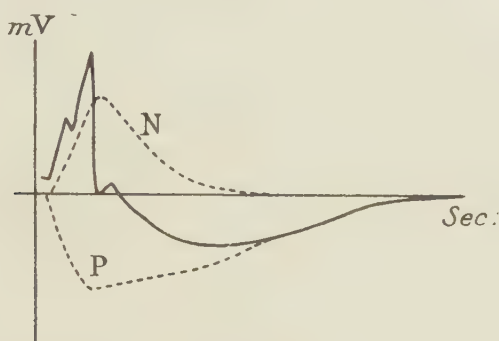


FIG. 5. — Les composantes du potentiel d'action ganglionnaire.
(D'après Eccles, 1935).

Pour ECCLES, ces after-potentials sont caractéristiques de l'activité des cellules ganglionnaires, des périkaryones. Ils ne se propagent pas loin le long des fibres postganglionnaires, mais s'éteignent après un court trajet de nature électrotonique. Cette conception d'abord discutée paraît maintenant admise. En effet la dispersion dans le temps due à la conduction le long des fibres ne suffirait pas à expliquer le phénomène (BRONK et ses collaborateurs (1938), ROSENBLUETH et SIMEONE).

Ces potentiels retardés sont à rapprocher de ceux qui ont été décrits dans diverses cellules nerveuses, notamment centrales (ADRIAN et BUYTENDIJK, HUGHES et GASSER). Ils auraient également une certaine analogie avec les potentiels retardés des fibres nerveuses. Il existerait pour ECCLES un rapport entre l'onde *N* et le catélectrotonus du nerf, l'onde *P* et l'anélectrotonus.

Dans tous les cas, ces potentiels sont des conséquences de la production de l'influx nerveux (spike potential) : en effet ils lui sont liés et se produisent de même après un influx antidromique. Ils doivent être en rapport avec les processus de restauration, c'est tout au moins l'hypothèse de GASSER (1937) pour les potentiels retardés du nerf.

Si un nouvel influx arrive pendant une phase de positivité ou de négativité de la cellule ganglionnaire, la réponse de celle-ci sera modifiée : une positivité préexistante augmentera l'onde *N* de la nouvelle décharge et diminuera l'onde *P*. Inversement une négativité préexistante diminue l'onde *N* et augmente l'onde *P*.

8° Du point de vue de son excitabilité, la cellule ne revient pas non plus d'emblée à la normale, passée la période réfractaire : l'étude de l'influence d'un premier stimulus conditionnant sur un second stimulus test envoyé à intervalle variable au même point montre qu'une onde préganglionnaire laisse derrière elle pendant 200 msec. une excitabilité accrue des cellules ganglionnaires. Le second influx est facilité à deux points de vue : il y a une facilitation spatiale, le second influx est plus ample, car le nombre des cellules ganglionnaires entrant en jeu est accru. Tout se passe comme si le premier influx avait créé autour de la zone des cellules qui ont répondu une frange de cellules excitées sous-liminairement qui répondront au second influx si celui-ci survient assez tôt. D'autre part il existe une facilitation chronologique. Le délai synaptique du second influx est raccourci. Ces deux aspects de la facilitation peuvent exister indépendamment.

La courbe de facilitation obtenue en portant en abscisses l'intervalle entre les stimuli et en ordonnées l'amplitude de la réponse au deuxième stimulus, est d'abord ascendante, passe par un maximum, puis décroît lentement : la réponse qui était nulle pendant la phase réfractaire absolue (2 ou 3 msec. pour les cellules *S₁*) apparaît et augmente, devient normale au bout de 10 à 20 msec., continue à augmenter et atteint son maximum après 20 à 100 msec. (chiffres de ROSENBLUETH et SIMEONE).

Par la suite, l'excitabilité normale ne se rétablit pas encore en général : il y a une seconde période de dépression des cellules ganglionnaires plus prolongée que la période d'excitation puisqu'elle persiste 500 msec. Mais ce stade est inégalement développé avec les divers groupes de cellules. La courbe de facilitation ayant atteint la normale, descend au-dessous jusqu'à un minimum, devenant une courbe d'inhibition puis remonte lentement jusqu'à la normale. Période d'excitation et d'inhibition ne se font suite qu'en apparence, il s'agit de deux phénomènes indépendants qui se superposent. La phase d'inhibition croissante

répond à la phase d'excitation décroissante. Quand la phase d'excitation est absente ou qu'on réussit à la supprimer (nicotine), on voit que l'inhibition débute dès la fin de la période réfractaire et va ensuite constamment en diminuant.

Les excitations antidromiques provoquent également une phase d'excitation et une phase d'inhibition.

Pour ECCLES, il s'agirait là de phénomènes propres aux cellules ganglionnaires et les rapprochant des cellules des centres nerveux (central excitation state ou C. E. S. d'une part, central inhibitory state ou C. I. S., d'autre part). Mais ROSENBLUETH et SIMEONE pensent qu'une augmentation ou inversement une diminution de l'amplitude de la réponse à un second stimulus peut être due à des causes variées n'ayant aucun rapport avec l'excitation cellulaire (notamment variation d'excitabilité des fibres préganglionnaires après leur période réfractaire). Ces auteurs ne trouvent pas de corrélation certaine entre la durée du délai synaptique et la facilitation mesurée par la grandeur de la réponse : celle-ci pourrait être facilitée et le délai synaptique allongé.

Notons que de tels processus de sommation d'influx avec excitation ou inhibition ont été constatés dans de nombreux cas sur les muscles, les centres (BREMER), le nerf lui-même (phase sous et super normale).

9° Il existe un rapport entre la facilitation d'une part et l'onde *N*, l'inhibition d'autre part et l'onde *P*. Tout ce qui supprime la facilitation supprime en même temps l'onde *N*. Aussi ECCLES a-t-il conclu que c'était là deux aspects d'un même phénomène : l'onde *N* traduit l'état d'excitation, l'onde *P* l'état d'inhibition. Déjà de telles identifications avaient été faites sur la moelle ou sur les nerfs (dans ce dernier cas le potentiel retardé négatif serait lié à la phase d'excitabilité supernormale (GRAHAM, 1934), le potentiel retardé positif à la phase sous-normale (GASSER, 1935)).

Une correspondance aussi rigoureuse entre potentiel et excitabilité sur la cellule ganglionnaire, n'a pas été retrouvée par ROSENBLUETH et SIMEONE (l'onde *P* est générale et l'inhibition spéciale à certains groupes cellulaires, des potentiels positifs peuvent s'accompagner d'excitation, il n'y a pas concordance

dans le temps entre les deux phénomènes, le ganglion mésentérique inférieur présente une large onde *P*, mais pas d'inhibition). Aussi lui contestent-ils toute valeur.

Pour LLOYD (1938), il y aurait bien toujours correspondance entre onde *N* et phase supernormale, onde *P* et phase sous-normale, mais les phénomènes de facilitation ou d'inhibition seraient des phénomènes accessoires dépendant moins de l'excitabilité des cellules ganglionnaires que de la complexité des relations entre ces cellules et les fibres préganglionnaires.

Quoi qu'il en soit, ces phénomènes sont consécutifs à la décharge de l'influx après stimulation antidromique comme pré-ganglionnaire, mais ils ne sont pas nécessaires à la transmission : la suppression de la phase d'excitation n'empêche pas la décharge de l'influx (nicotine). La seule action de cette phase serait d'abaisser le seuil de la cellule, permettant une réponse plus précoce pour un état d'excitation moindre (voir fig. 2), augmentant en quelque sorte le caractère explosif de la riposte. Cette facilitation, bien entendu, ne peut valoir que pour les influx ultérieurs, mais on sait que le fonctionnement normal est répétitif (ADRIAN), par salves d'influx qui seraient donc facilités. LARRABEE et BRONK ont découvert sur le ganglion stellaire des phénomènes de facilitation tardifs et de longue durée (maximum à une seconde du premier stimulus) qui semblent différents des précédents.

10° Dans le cas de stimulations répétitives étudiées principalement par CANNON, ROSENBLUETH et SIMEONE, par BRONK et ses collaborateurs, les processus (variation d'excitabilité comme potentiels retardés) relatifs à chaque excitation se chevauchent. Il y a souvent désaccord entre potentiel, excitabilité et délai synaptique. De plus à l'excitation fait suite une période de restauration avec modifications de potentiel et d'excitabilité, souvent très longue (plusieurs secondes à parfois quelques minutes), suivant la durée, la fréquence et l'intensité de la stimulation.

A basse fréquence (moins de 25 excitations par sec.) la cellule est positive entre les ondes, il y a somme des potentiels retardés positifs ; à la fin de la stimulation, le potentiel retombe lentement à la normale (potentiel retardé positif post-tétanique) à haute fréquence au contraire le potentiel est négatif entre les ondes ; il revient à la normale lentement après arrêt de la stimu-

lation, mais passe ensuite par une phase de potentiel retardé positive (fig. 6). Délai synaptique et amplitude des ondes subissent des variations complexes sans rapport entre elles, ni avec

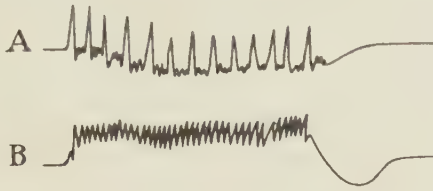


FIG. 6. — Sommation des potentiels retardés durant et après stimulation tétanique.

A. 8 excit. p. sec.

B. 140 excit. p. sec.

(D'après Rosenblueth et Simeone, 1938).

les potentiels ; on observe notamment un accroissement d'amplitude au maximum de la positivité.

Pendant la période de potentiels retardés post-tétaniques, il y a accroissement d'amplitude, délai synaptique allongé et positivité. Dans cette même période, la réponse s'accompagne d'une aug-

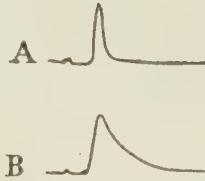


FIG. 7. — Accroissement du potentiel retardé négatif après tétanisation.

A. Avant tétanisation.

B. Après tétanisation.

(D'après Bronk, Tower, Solandt et Larrabee, 1938).

mentation de son potentiel retardé négatif (fig. 7) et d'une diminution de son potentiel positif. Dans une seconde phase, ce dernier est au contraire augmenté. BRONCK et LARRABEE ont décrit durant cette période, des phénomènes de facilitation prolongés pendant plusieurs minutes. Ces mêmes auteurs ont constaté qu'une stimulation répétitive antidromique, c'est-à-dire sans transmission synaptique avait des effets tout différents, avec prédominance de processus d'inhibition. Parmi les phénomènes consécutifs à la production de l'influx, au fonctionnement de la cellule ganglionnaire, il y en aurait donc qui seraient liés à ce

fonctionnement, d'autres qui dépendraient de la transmission synaptique. Les premiers seuls pourraient être provoqués par stimulation antidromique.

* * *

Telle est la succession des phénomènes qui se déroulent au niveau du ganglion, nous allons maintenant voir les caractères spéciaux des divers types de cellules ganglionnaires et des divers ganglions étudiés.

A. Si on recueille le potentiel d'action à distance assez grande du point de stimulation donc après une conduction assez prolongée, tant sur les fibres préganglionnaires que sur les fibres postganglionnaires on constate que l'onde principale (spike potential) est en réalité complexe (fig. 8) formée de plusieurs ondes de

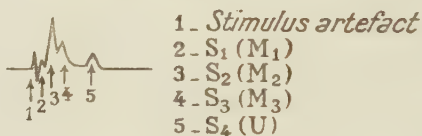


FIG. 8. — Potentiel d'action postganglionnaire (après 5 cm. de conduction).
 (D'après Rosenblueth et Simeone, 1938).

vitesse différente. On peut déceler ainsi (1) quatre groupes principaux de fibres préganglionnaires auxquelles correspondent respectivement quatre groupes de neurones ganglionnaires. Ces groupes diffèrent entre eux par l'ensemble de leurs propriétés, certaines de ces différences étant minimales, et d'abord par leur vitesse de conduction qui permet de les séparer. Ces groupes ont été désignés par BISHOP et HEINBECKER qui les ont les premiers décrits par les lettres M_1 M_2 M_3 et U . ECCLES les nomme S_1 S_2 S_3 S_4 . Ce sont les fibres S_1 et S_2 qui sont les principales. Leur vitesse de conduction est, d'après ECCLES, dans les fibres préganglionnaires aux environs de 20 m/sec. pour S_1 et de 12 m/sec. pour S_2 , dans les fibres post-ganglionnaires, elle est de 5 à 8 m/sec. pour S_1 et de 2 à 5 m/sec. pour S_2 . Le seuil n'est pas le même pour les diverses fibres : avec un stimulus faible on provoque seulement l'apparition de S_2 , et en augmentant le stimulus celle

(1) Cas du ganglion cervical supérieur.

de S_1 . Le délai synaptique est plus court (3 msec.) pour S_1 que pour S_2 (7 msec.). La période réfractaire de S_1 est également plus courte (3 msec. en moyenne) pour S_1 que pour S_2 (6 msec.).

Les ondes accessoires S_3 , S_4 n'apparaissent que pour un seuil plus élevé, leur vitesse de conduction est faible (moins de 10 m/sec. dans des fibres préganglionnaires, moins de 2 m/sec. dans les postganglionnaires). Le délai synaptique est prolongé (15 à 20 msec.), la période réfractaire plus grande (9 à 12 msec.).

Notons encore que la distribution des diverses fibres dans les rameaux ganglionnaires efférents n'est pas identique, et que les phénomènes d'excitation et d'inhibition sont inégalement développés : l'inhibition est prépondérante sur l'excitation dans le cas de S_2 , c'est l'inverse pour S_1 où l'inhibition est presque absente. La capacité à suivre les rythmes d'excitation élevés est plus grande pour S_1 que pour S_2 et pour celle-ci que pour S_4 et S_2 (ROSENBLUETH et SIMEONE).

Pour tous ces types de cellules, on a affaire à un cycle analogue de phénomènes, les seules différences étant d'ordre chronologique.

Ces ondes elles-mêmes notamment S_1 peuvent être divisées en ondes secondaires. Les neurones ganglionnaires de chaque catégorie ne paraissent en relation qu'avec les fibres préganglionnaires correspondantes. Cependant pour S_4 ou U , elle pourrait être provoquée aussi d'après ROSENBLUETH et SIMEONE par S_1 ou S_2 .

Or il est intéressant de remarquer que l'histologie a précisément reconnu divers groupes cellulaires dans le ganglion cervical supérieur. Chez l'Homme, il y a (DE CASTRO) 27 % de grandes cellules qui seraient les cellules S_1 , 50 % de cellules moyennes qui seraient S_2 et 23 % de petites S_3 et S_4 . Il est vraisemblable que les fibres préganglionnaires de S_1 S_2 S_3 sont myélinisées, mais à un moindre degré les unes que les autres, S_1 étant les plus myélinisées et S_3 les moins, les fibres S_4 seraient amyéliniques.

Du point de vue de leur rôle physiologique les fibres S_1 seraient destinées à l'œil (membrane nictitante, muscle de MULLER, dilateur de la pupille), les fibres S_2 auraient un rôle vasoconstricteur et pilomoteur.

B. Des résultats analogues ont été retrouvés sur les divers ganglions étudiés, cependant chaque ganglion possède certaines

caractéristiques. Dans le cas du ganglion lombaire, OBRADOR et ODORIZ ont retrouvé les faits précédents (after potentials, facilitation-inhibition), mais en plus ils ont pu observer les ondes transmises par les fibres ne se relayant pas dans le ganglion. Ces fibres subiraient également l'inhibition sous l'influence des cellules ganglionnaires à leur voisinage. Il s'agirait d'un blocage électrotonique analogue à celui signalé dans la moelle par BARRON et MATTHEWS (1935). Un tel phénomène n'a pas été retrouvé par LLOYD (1938).

LLOYD, dans le ganglion mésentérique inférieur, n'a pu déceler la présence que de cellules du type S_2 , ce qui concorde avec l'uniformité histologique de ce ganglion. Il n'y a ici qu'une facilitation chronologique, mais pas de facilitation spatiale : un influx ne laisse pas de frange de cellules excitées sous-liminairement. Pour LLOYD ces différences ne sont pas fondamentales ; il y a toujours une phase de supernormalité et une phase de sous-normalité, les aspects différents des processus de facilitation ou d'inhibition d'un ganglion à l'autre dépendant du mode de connexion des fibres préganglionnaires aux cellules ganglionnaires. Sur le ganglion ciliaire du Chat, type de ganglion parasympathique, WHITTERIDGE a décelé deux types de fibres. La première T_1 a un seuil bas, une vitesse rapide, un délai synaptique court. Ces fibres ne montrent aucun phénomène de facilitation ou d'inhibition. La seconde catégorie comprend des fibres de seuil élevé et de faible vitesse avec lesquelles on trouve un peu de facilitation et beaucoup d'inhibition. Il existe également des ondes lentes d'after potentials.

* * *

Pour terminer, voyons quels sont les effets de diverses conditions pathologiques sur la transmission ganglionnaire.

1° La conservation de la vascularisation ganglionnaire est nécessaire au bon fonctionnement du ganglion. La suppression de la circulation commence par augmenter toutes les constantes de temps ganglionnaires, puis progressivement on note une baisse de l'amplitude des réponses, traduisant le fait que des cellules de moins en moins nombreuses deviennent aptes à fonctionner (ECCLES). Mais les ganglions sympathiques sont bien plus résistants à l'anémie que les cellules nerveuses centrales. L'activité

n'est totalement suspendue qu'au bout de 10 à 15 min. et il faut dans certains cas un arrêt circulatoire de 70 min. pour empêcher la restauration fonctionnelle après rétablissement de la circulation (BARGETON). Les processus secondaires (facilitation) seraient également prolongés dans ces conditions (LARRABEE et BRONK). BROWN et FELDBERG ont montré que la perfusion d'un ganglion sympathique apportant une gêne à la circulation modifiait les caractéristiques ganglionnaires dans le même sens que précédemment.

Le manque d'oxygène doit être en partie responsable de ces phénomènes : il produit des effets analogues : au bout de 5 à 10 minutes il y a chute progressive de la réponse. Celle-ci s'annule en 40 à 60 min. La reprise du fonctionnement est encore possible après plusieurs heures. La conduction des influx dans les fibres qui ne prennent pas de relai dans le ganglion est également interrompue comme s'il y avait égale sensibilité (BRONK, LARRABEE et BRINK (jr) 1938). Il n'y aurait pas dans ce cas de période préalable d'excitation. Il semble au contraire qu'au début de l'anémie, il y ait une hyperexcitabilité ganglionnaire avec longue persistance de l'état d'excitation (BRONK, TOWER, SOLANDT et LARRABEE). Des cellules plus nombreuses répondent à une même excitation préganglionnaire.

2° L'énervation partielle du ganglion exerce un effet sensibilisant analogue : il y a augmentation de la réponse ganglionnaire. Il s'agit soit d'un effet spatial (plus grand nombre de cellules actives) soit d'un effet chronologique (décharges répétitives des cellules ganglionnaires pour un seul influx (SIMEONE, CANNON et ROSENBLUETH, 1938)).

L'énervation totale du ganglion ne paraît pas altérer beaucoup les réponses ganglionnaires, bien que peu d'études aient porté sur cette question. Mais BACQ et COPPÉE (1938) ont montré que dès 50 à 70 heures après section, les fibres préganglionnaires étaient déjà inexcitables. Or elles ne peuvent être encore dégénérées. En effet, elles restent parcourues par des influx quand on les stimule, mais ceux-ci sont inefficaces à déclencher une réponse du ganglion. Des phénomènes analogues avaient été observés par TITECA dans le cas du nerf moteur et du muscle strié.

* * *

Tels sont les principaux faits auxquels a amené l'étude physique de la transmission ganglionnaire. Nous verrons par la suite comment on peut les interpréter. Contentons-nous de signaler qu'à leur lumière, la fonction de relais du ganglion acquiert une importance plus grande. Le ganglion n'est pas un simple embranchement des fibres préganglionnaires. Si toute fibre préganglionnaire se met en rapport avec plusieurs cellules ganglionnaires, chacune de celles-ci reçoit de nombreuses fibres préganglionnaires, de nature diverse. Il est peu vraisemblable que les diverses ondes (spike, onde *P*, onde *N*) soit sous la dépendance de fibres différentes (ECCLES), mais cependant la cellule ganglionnaire peut être considérée dans une certaine mesure comme un « final common path » d'impressions diverses, au même titre que les cellules des centres nerveux. La cellule ganglionnaire paraît, ainsi que les cellules centrales, douée de propriétés particulières dont l'importance est certaine vis-à-vis de la transmission de l'influx (états prolongés d'excitation et d'inhibition, etc...). Tout ceci a pu conduire ECCLES à conclure que le ganglion est en quelque sorte un centre coordinateur aussi bien qu'une station de transmission et de distribution.

La transmission ganglionnaire s'accompagne également de phénomènes chimiques, ceux-ci découverts ces dernières années doivent l'importance qu'on leur a accordée au fait que les ganglions sont précisément sensibles à de nombreux agents chimiques, sensibilité depuis longtemps démontrée.



CHAPITRE III

La sensibilité pharmacologique des ganglions.

L'existence d'une sensibilité pharmacologique spéciale des ganglions sympathiques est reconnue depuis que LANGLEY a établi l'électivité d'action de la nicotine au niveau des ganglions. ROSENTHAL le premier (1863) avait observé une paralysie vasomotrice des vaisseaux de l'oreille du Lapin après injection de nicotine. La même année HIRSCHMANN constata que dans les mêmes circonstances l'excitation du sympathique ne produit plus la dilatation pupillaire. LANGLEY et DICKINSON (1889) analysent ce phénomène et notent que seule l'excitation en amont du ganglion cervical supérieur, pratiquement celle des fibres préganglionnaires devient inefficace après injection de nicotine, tandis que l'excitation en aval du ganglion, celle des fibres postganglionnaires conserve toute son efficacité. Mais l'application sur le ganglion de nicotine à 1 % provoque encore le blocage, tandis que la même application portant sur le tronc préganglionnaire laisse subsister l'efficacité de l'excitation. Ils en concluent que la nicotine agit électivement au niveau du ganglion. Mais seules les fibres qui prennent relai dans ce ganglion deviennent inexcitables après badigeonnage à la nicotine du ganglion. C'est donc que la nicotine exerce son action sur la synapse ou sur une formation liée à elle, terminaisons préganglionnaires ou périkaryones ganglionnaires.

L'action de la nicotine sur le nerf préganglionnaire lui-même n'est pas nulle, mais ne se produit qu'après des applications répétées et pour des doses plus hautes. « But, écrivent les auteurs, with proper precautions, the difference in the effect of applying nicotine to the ganglion and to the nerve is so great that there is practically no danger of confusing the action on the cells with that on the nerve fibres ».

Cette sensibilité élective des synapses à la nicotine permet d'employer la méthode pour la recherche des relais ganglionnaires. Le badigeonnage d'un ganglion avec une solution à 1 ou 5 % entraîne l'inexcitabilité des fibres qui se relaient dans le ganglion. Ceci est valable tant pour les ganglions sympathiques que pour les ganglions parasympathiques. La nicotine ne bloque pas la transmission au niveau de l'organe d'aboutissement. Les résultats obtenus par cette méthode se montrèrent parallèles à ceux de la méthode de dégénérescence.

L'action paralysante de la nicotine est précédée comme dans le cas de la glande sous-maxillaire (HEIDENHAIN, 1872) par une action excitante passagère. Cette action excitante siège également au niveau des ganglions.

Ultérieurement, LANGLEY (1901) devait chercher à localiser plus exactement le siège d'action de la nicotine. Pour lui, il ne peut s'agir comme devaient par la suite l'affirmer nombre d'auteurs, d'une action sur la synapse, car celle-ci n'a aucun substratum morphologique. Est-ce donc une action sur les terminaisons nerveuses ou au contraire sur les périkaryones ganglionnaires ? En ce qui concerne l'action excitante, cette action ne s'exerce pas sur les fibres nerveuses elles-mêmes : « there is ample evidence that neither preganglionic nor postganglionic nerve fibres are stimulated by dilute nicotine. If it produces any effect at all, it is in the direction of a decrease in irritability and conductivity ». Comme la nicotine ne met pas en jeu les réflexes d'axone, c'est une première preuve qu'elle doit agir, non sur les terminaisons, mais sur les cellules nerveuses. Il examine alors l'action de la nicotine sur le ganglion après section et dégénérescence des fibres préganglionnaires. Constatant la permanence de l'effet excitant, il en conclut que cet effet s'exerce et s'exerçait également à l'état normal sur les périkaryones ganglionnaires.

L'effet paralysant de la nicotine a-t-il le même siège ? On pourrait en douter puisque les ganglions spinaux qui ne comportent pas de synapses ne sont pas paralysés par la nicotine. LANGLEY établit que secondairement à son action excitante, la nicotine exerce sur le ganglion éterné un effet paralytique : les cellules ne répondent plus par une excitation à une seconde application de nicotine. Mais il n'en conclut pas de cette paralysie à l'égard des stimulations chimiques que cette paralysie serait complète vis-à-

vis des autres stimuli. « The evidence that it paralyzes cells is incomplete. » Les études ultérieures n'ont pas complété cette donnée. FELDBERG et VARTIAINEN (1933), étudiant l'action de la nicotine introduite dans le liquide de perfusion d'un ganglion, constatent son action stimulante dès la dose très faible de 0,1 μ g de nicotine. Par la suite existe une action paralysante et vis-à-vis de l'influx préganglionnaire et vis-à-vis de toutes les stimulations chimiques. Ainsi sur le ganglion comme dans la moelle, la nicotine agirait sur les cellules nerveuses et non sur les fibres nerveuses. C'est pour des raisons d'analogie que LANGLEY avait été amené à envisager la cellule comme le siège d'action de la nicotine. On sait qu'en ce qui concerne les organes effecteurs LANGLEY pensait que les divers poisons agissaient non sur les terminaisons nerveuses, mais sur les cellules mêmes de l'organe à l'intérieur desquels le poison se combinait avec des « substances réceptives » rendant l'organe impropre à recevoir l'excitation. De même sur le ganglion, la nicotine modifierait de telle sorte le chimisme des cellules ganglionnaires que celles-ci deviendraient inaptes à recevoir l'influx nerveux.

Telle est la conception sur laquelle devaient s'appuyer toutes les études ultérieures de chimie ou de pharmacodynamie ganglionnaire. Toutes les substances qui ont été étudiées et dont la sensibilité sur les ganglions a été démontrée ont été considérées comme agissant sur les cellules ganglionnaires soit pour les exciter, soit pour les inhiber, sans qu'aucune preuve certaine en soit vraiment donnée.

Depuis LANGLEY, la nicotine a toujours été utilisée sur les ganglions comme un moyen de bloquer les influx préganglionnaires, de les rendre inefficaces sur les cellules ganglionnaires. L'emploi de cette méthode a indirectement permis de recueillir certains renseignements nouveaux sur l'action de la nicotine. Les résultats principaux ont été obtenus par ECCLES :

a) Avec des solutions assez concentrées de nicotine (0,2 % ou plus), on n'a plus de potentiel d'action ni ganglionnaire, ni postganglionnaire. Mais la transmission des influx préganglionnaires n'est pas abolie. Le bloc paraît donc bien se produire avant la production d'aucune des composantes du potentiel d'action ganglionnaire. Au contraire la nicotine est sans effet

sur les influx des fibres qui ne se relaient pas dans un ganglion, ce qui confirme les idées de LANGLEY (LLOYD).

b) Avec des solutions diluées de nicotine (0,02 %) la transmission n'est pas abolie. Il y a une onde principale (spike potential) dont la hauteur est parfois un peu diminuée, et diminue progressivement si on augmente la concentration, preuve du bloc progressif des synapses. Mais dès ces doses minimales il y a disparition des after-potentials onde *N* comme onde *P*. La sensibilité de ces deux ondes n'est pas en général identique, mais les résultats varient d'une expérience à l'autre. Parfois les deux ondes disparaissent simultanément, d'autres fois l'onde *N* disparaît la première, et le maximum apparent de l'onde *P* se rapproche du « spike potential » puis l'onde *P* disparaît à son tour. Tous les intermédiaires sont possibles entre ces deux cas. C'est une des raisons d'admettre l'indépendance des ondes *N* et *P* et la simultanéité de leur début.

c) Comme toujours un effet parallèle est obtenu : suppression de la facilitation spatiale comme chronologique, cet état d'excitation centrale provoquée par la décharge de l'onde principale, en même temps que de l'onde *N*, suppression pour des doses en général un peu plus fortes de l'inhibition comme de l'onde *P*. La nicotine permet donc parfois l'obtention de phénomènes d'inhibition à l'état pur, non masqués par la facilitation.

d) Des modifications analogues existent vis-à-vis des influx antidromiques. Avec des doses qui abolissent à peu près complètement la transmission de l'influx préganglionnaire, on note que la réponse principale (spike potential) du ganglion à un influx antidromique est à peu près inaltérée. Des doses plus fortes le supprimeraient. ECCLES en conclut que la nicotine prévient la décharge de l'influx ganglionnaire par un bloc « central to the point to which an antidromic impulse can penetrate ».

On voit que ce sont surtout les processus secondaires à la décharge de l'influx qui sont touchés par la nicotine, mais, aucune précision supplémentaire ne nous est acquise concernant l'action excitante ou inhibitrice de cette substance sur les cellules nerveuses ; il faut remarquer que c'est aux doses excitantes que la nicotine supprime les processus secondaires.

Notons encore que les études histologiques de INGERSOLL (1936) lui ont montré que des injections répétées de nicotine

modifient les caractères des cellules ganglionnaires (modifications chromatiniennes, changement de place du noyau) dans un sens d'activation fonctionnelle.

Cependant, cette sensibilité spéciale qu'auraient les cellules ganglionnaires vis-à-vis de la nicotine n'exclut pas une certaine sensibilité des fibres nerveuses elles-mêmes vis-à-vis de cette substance. LANGLEY avait bien indiqué que la nicotine pouvait supprimer la conduction dans les fibres, mais à doses beaucoup plus élevées. Dans un travail récent, BRONK et ses collaborateurs indiquent que toutes les substances qui excitent le ganglion agissent à concentration inférieure à celle pour laquelle ils excitent les fibres préganglionnaires. « There is therefore a differential sensitivity of the cells and the presynaptic axones to such stimulating agents. » Normalement les axones seraient plus stables et moins aisément stimulables que les cellules ganglionnaires. Ils pourraient le devenir en modifiant leur teneur en calcium et en potassium.

De même L. et H. MAZOUÉ, RAVENTOS ont montré que la nicotine pouvait bloquer la conduction dans les fibres nerveuses de la motricité volontaire.

Mais depuis quelques années, on a commencé à mettre en doute cette grande différence de sensibilité entre cellules et fibres nerveuses. Etudiant le blocage de la conduction dans les fibres sympathiques ou parasympathiques, RAVENTOS, PI SUÑER et RAVENTOS, concluent « que la nicotine ne possède pas une spécificité exclusive pour les synapses du système sympathique, mais qu'elle exerce une action toxique plus diffuse, s'étendant même à la conduction par la fibre nerveuse ». RAVENTOS a de plus montré que les fibres postganglionnaires sympathiques sont bloquées par la nicotine.

C'est surtout D. T. BARRY qui a insisté sur cette action locale de la nicotine sur la conduction nerveuse, en dehors de toute synapse, et qui en a conclu que la méthode à la nicotine n'était pas légitime pour la recherche de la localisation des synapses. HERMANN et ses collaborateurs avaient à l'aide de cette méthode découvert l'existence de relais sur les voies vasoconstrictrices rénales et adrénalino-sécrétrices dans les troncs splanchniques. Reprenant leurs résultats par la méthode de dégénérescence, ils devaient bien les confirmer pour la vasoconstriction rénale, mais

pas pour la voie adrénalinosécrétrice qui ne comporte pas de relai. Aussi HERMANN en vint-il lui aussi à douter de la valeur de la nicotine comme test synaptique. Ces derniers résultats montrent que la différence de sensibilité signalée par LANGLEY n'est pas telle que des erreurs d'interprétation ne puissent être possibles.

* * *

Parmi toutes les substances qui agissent sur le ganglion, les unes ont une action diphasique d'abord excitante, puis paralysante analogue à celle de la nicotine, les autres sont uniquement et d'emblée des paralysants du ganglion. D'autres substances enfin exercent une action sympatholytique, inhibent les effets de l'excitation sympathique, mais cette action ne paraît pas localisée au niveau du ganglion, est en partie d'origine périphérique. Les diverses substances ont un mode d'action comparable, dont les effets peuvent s'additionner. Deux substances à dose excitante peuvent suivant la dose ou donner une excitation plus forte, ou causer l'apparition de la deuxième phase (de paralysie). A cette phase, la cellule ganglionnaire ne répond plus ni aux excitants chimiques, ni aux stimulations préganglionnaires. La disparition de la réponse aux stimuli préganglionnaires et aux agents chimiques est toujours parallèle (BRONK).

Parmi les paralysants du ganglion, nous citerons la spartéine, le curare et ses dérivés, l'atropine à haute dose (FELDBERG et VARTIAINEN, LANARI et ORIAS), car à faible dose elle est sans action (DALE), beaucoup de sympatholytiques de synthèse de la série de l'aminométhylbenzodioxane (933 F., 993 F., 883 F., etc.) de l'aminométhylcoumarane (878 F.) et des amines à fonction éther-oxyde (413 J. L., 408 J. L., 416 J. L.) (d'après BACQ).

Les corps à action diphasique sont très nombreux : hordénine, lobéline, strychnine (excitant sur le ganglion en rythme autonome : GOVAERTS, paralysant à haute dose sur le ganglion normal FELDBERG et VARTIAINEN, sans action sur les processus de facilitation et d'inhibition ECCLES), un sympatholytique de la série amine, le 407 J. L. (BACQ, JUSTIN-BESANÇON et KOHLER) l'arécoline, la choline (25 à 100 μ g action stimulante, 1 mg et plus action paralysante sur le ganglion perfusé : FELDBERG et VARTIAINEN) et surtout l'acétylcholine, l'ion potassium et l'ésérine

sur lesquels nous allons insister en raison de l'importance et des rôles spéciaux qu'on leur a fait jouer.

L'adrénaline, l'histamine (FELDBERG et VARTIAINEN), l'ergotamine et l'yohimbine (BACQ) seraient sans action sur le ganglion. Les dérivés uriques (caféine, théobromine) exercent également une action sympatholytique, mais qui ne paraît pas localisée au ganglion (H. FREDERICQ et DESCAMPS, 1921 ; H. FRÉDÉRICQ et MÉLON, 1922). Les anesthésiques usuels sont sans effet.

Les ions potassium ont à faible dose une action excitante et à forte dose une action paralysante, mais à plus faibles doses ils renforcent nettement l'effet des substances excitantes (FELDBERG et VARTIAINEN). Ces faibles doses renforcent l'effet de stimuli préganglionnaires. L'action des ions K^+ subsiste après dégénérescence des fibres préganglionnaires. La paralysie par la curarine du ganglion n'empêche pas l'action stimulante de K^+ . L'ion Ca^{++} n'a par lui-même aucune action, mais il empêche celle de K^+ (BROWN et FELDBERG). La perfusion du ganglion avec une solution citratée, ce qui abaisse la teneur en ion Ca^{++} provoque l'activité rythmique des cellules ganglionnaires (BRONK et ses collaborateurs).

C'est DALE (1914) qui a montré que l'acétylcholine exerçait une action stimulante sur les ganglions, qu'elle possédait à côté de son action muscarinique (1) une action nicotinique, action abolie par les doses élevées de nicotine. Elle a été retrouvée ces dernières années et étudiée en détail par de nombreux auteurs (FELDBERG et GADDUM, FELDBERG et VARTIAINEN, CANNON et ROSENBLUETH, BRONK et ses collaborateurs, etc.). L'injection de quelques μg d'acétylcholine excite les cellules ganglionnaires, mais une dose plus élevée exerce au contraire un effet paralysant. Avec 20 à 100 μg dans le liquide de perfusion les excitations préganglionnaires deviennent provisoirement inefficaces. De faibles doses d'acétylcholine augmentent la réponse des cellules ganglionnaires à des stimulations téaniques (BRONK et ses collaborateurs).

L'ésérine exerce sur le ganglion une action notable encore mal connue et dont l'interprétation est très discutée. FELDBERG

(1) Action périphérique essentiellement parasympathomimétique abolie par l'atropine.

et VARTIAINEN ont montré qu'à faible dose, elle renforce les réponses à des stimuli préganglionnaires sous-maximaux. Ces faits ont été confirmés par CANNON et ROSENBLUETH. Elle renforce également les effets des stimulations tétaniques (ROSENBLUETH et SIMEONE). Elle provoque des phénomènes tardifs de paralysie de la transmission soit après excitations maximales (FELDBERG et BROWN), soit après stimulations tétaniques (CANNON et ROSENBLUETH). Elle provoquerait dans quelques cas des décharges répétitives pour un seul influx préganglionnaire (ROSENBLUETH et SIMEONE), mais ceci est nié par ECCLES. Ce dernier auteur trouve qu'à faibles doses l'ésérine n'a aucune action sur les potentiels retardés, les phénomènes de facilitation ou d'inhibition, qu'elle n'a pas d'effet sur l'état d'excitation (aucun

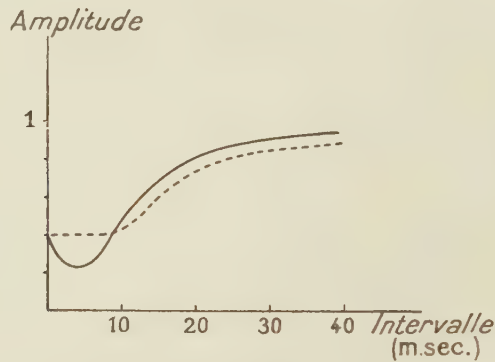


FIG. 9. — Amplitude de la réponse à un 2^e stimulus envoyé à divers intervalles après un premier stimulus mais sur l'autre branche de l'anneau de Vieussens. En trait plein, normal ; en pointillé, après ésérine. La partie descendante de la courbe normale correspondrait à la diminution de l'état d'excitation sous-liminaire causé par le 1^{er} stimulus dans certaines cellules ; la partie ascendante à la période réfractaire relative des cellules qui avaient répondu au premier stimulus,

(D'après Rosenblueth et Simeone).

effet sur la sommation d'influx préganglionnaire et antidromique, aucun effet sur la courbe de facilitation de deux influx envoyés sur les deux branches de l'anse de VIEUSSENS, à court intervalle). Tel n'est pas l'avis de ROSENBLUETH et SIMEONE qui, il est vrai, emploient des doses supérieures d'ésérine : ils trouvent qu'un second influx envoyé à court intervalle sur la seconde branche de l'anneau de VIEUSSENS trouve après ésérine un reste d'excitation plus notable venant du premier stimulus qu'à l'état

normal (1). L'amplitude de la réponse ne décroît plus aux courts intervalles (fig. 9). En outre, il y a augmentation du délai synaptique, augmentation du potentiel retardé synaptique, retard dans les processus de restauration.

On pourrait, semble-t-il, expliquer tous ces faits, par une action diphasique excitante, puis paralysante de l'ésérine. Or, si tous les auteurs sont bien d'accord pour interpréter comme une action nicotinique paralysante, l'action des hautes doses d'ésérine, d'une part ils ne le sont pas sur la dose limite paralysante, d'autre part deux théories sont en présence pour expliquer l'action des faibles doses : pour les uns (ECCLES) il s'agirait bien d'une action directe excitante de l'ésérine, qui suffirait à expliquer les phénomènes observés. Pour les autres cette première phase aurait une origine toute différente : en effet si de petites

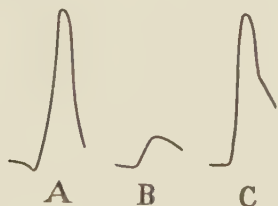


FIG. 10. — Rétraction de la membrane nictitante du chat.

A. 10 γ d'acétylcholine.

B. 1 γ d'acétylcholine.

C. *Id.* mais après ésérine (1×5.10^5).

(D'après Feldberg et Vartiainen).

doses d'ésérine favorisent bien de façon non spécifique l'action des excitants ganglionnaires habituels (FELDBERG et VARTIAINEN, D. KOHLER et J. LÉVY), elle exerce une action toute particulière, spécifique sur l'acétylcholine. L'action de cette dernière est de 8 à 20 fois plus forte en présence d'ésérine qui la « potentialise » (fig. 10). C'est dans le cas du ganglion, une des propriétés que possède spécifiquement l'ésérine vis-à-vis de l'acétylcholine. On admet en général que l'ésérine possède le pouvoir d'inhiber la cholinestérase, diastase qui, normalement présente dans les

(1) ECCLES vient d'attribuer ces résultats différents des siens à des divergences dans la technique de stimulation. Il conclut : « Their experiments have no significance as a test for any action which anticholinesterases may have on the synaptic transmitter. » (*J. Physiol.*, **94**, 6 P, 1938).

tissus, hydrolyse l'acétylcholine. Ainsi en présence d'ésérine, l'acétylcholine préservée de la destruction aurait une activité plus grande. Nous verrons que c'est cette propriété de l'ésérine qui serait, pour certains, responsable de son action sur le ganglion étant donné le rôle spécial qui serait attribué à l'acétylcholine dans la transmission. ROSENBLUETH et SIMEONE vont jusqu'à conclure : « The view that eserine should in any experiment lead to increased ganglionic responses is untenable. »

* * *

Par quel mécanisme intime les substances précédentes modifient-elles la réceptivité des cellules ganglionnaires ? Nos connaissances sur ce point sont très réduites. Mais il doit s'agir d'une action profonde sur le métabolisme. Dans le cas du cerveau, BARKER et HIMWICH ont montré que la nicotine stimulait la formation aérobie de l'acide lactique à partir du glucose, tout en supprimant l'oxydation de cet acide lactique, qui par conséquent s'accumule. De tels troubles apportés aux processus respiratoires auraient pour conséquence les autres modifications des fonctions cellulaires. Le manque d'oxygène peut, on le sait, à lui seul, causer de tels troubles. Rappelons que des corps ayant une parenté chimique avec la nicotine (dérivés de l'acide nicotinique) jouent un rôle dans le métabolisme respiratoire.

* * *

La sensibilité pharmacologique du ganglion énérvé a été considérée comme normale (LANGLEY). Pour raisons d'analogie, CANNON et ROSENBLUETH (1936) ont pensé qu'elle devait être augmentée tout au moins vis-à-vis de l'acétylcholine. Mais la vérification est difficile, car nous avons vu que par elle-même l'énervation préganglionnaire augmente la sensibilité de la membrane nictitante à l'adrénaline et aux influx postganglionnaires (HAMPEL). Pourtant CANNON et ROSENBLUETH ont démontré l'existence d'une sensibilité accrue à l'acétylcholine et aux ions K^+ du ganglion déconnecté centralement. Cette sensibilisation n'étant pas spécifique, ils l'attribuent à une augmentation de perméabilité cellulaire sous l'influence de l'énervation qui ren-

drait la cellule sensible à de plus faibles doses des corps utilisés. Mais BRÜCKE (1938), quoique prédisposé à accepter ces résultats pour des raisons théoriques, les a critiqués et a montré que la variation de sensibilité de la membrane nictitante suffisait à les expliquer. Il y aurait seulement paralysie plus facile par l'acétylcholine qu'à l'état normal.

Sur le ganglion stellaire déconnecté, GOVAERTS avait précédemment trouvé une sensibilité plus grande à l'acétylcholine qui cause une hyperactivité, ce phénomène étant indépendant de la genèse de l'activité automatique qui se manifeste dans ces mêmes conditions. Dans ce cas, cette hypersensibilité paraît donc démontrée.



CHAPITRE IV

Processus chimiques de la transmission ganglionnaire.

Les idées de LANGLEY ayant localisé l'action des excitants et des paralysants ganglionnaires sur les cellules ganglionnaires, organe d'aboutissement des fibres préganglionnaires, il fallait expliquer la ressemblance entre l'action de substances chimiques variées et celle des influx préganglionnaires. Un tel problème s'était posé dans le cas des muscles lisses ou des glandes et on sait qu'après de longues discussions avait fini par être établie la notion que les nerfs agissaient par l'intermédiaire précisément de substances chimiques. D'autre part l'action nicotinique de l'acétylcholine ne rend compte que d'une partie des propriétés de cette substance, qui possède surtout une action muscarinique (DALE, 1914), action s'expliquant par le fait que l'acétylcholine est l'intermédiaire chimique des fibres postganglionnaires parasympathiques ; une explication analogue ne vaudrait-elle pas pour l'action nicotinique ?

De telles considérations ont orienté les recherches récentes (depuis 1933) sur la chimie de la transmission ganglionnaire. Beaucoup de faits ont été acquis, nous allons les passer en revue, réservant pour ultérieurement la question discutée de la signification de ces processus. Ils montrent l'existence dans le ganglion en fonctionnement physiologique d'une activité chimique manifeste.

WITANOWSKI (1918), CHANG et GADDUM (1933) ont montré que les ganglions sympathiques renfermaient beaucoup d'acétylcholine. Ces derniers auteurs se sont demandé si cette substance n'était pas liée au fonctionnement du ganglion. Puis FELDBERG et MINZ, FELDBERG, MINZ et TSUDZIMURA (1933) montrèrent que le fonctionnement des fibres adrénalinosécrétrices, qui sont ana-

logues à des fibres préganglionnaires sympathiques, s'accompagnait d'une libération d'acétylcholine.

KIBJAKOW (1933), après avoir établi une technique de perfusion du ganglion cervical supérieur, constata que le liquide de perfusion recueilli pendant la stimulation du ganglion était pourvu de propriétés stimulantes : réinjecté dans le ganglion ou injecté dans un autre ganglion, il excitait les cellules ganglionnaires. Dès lors, le phénomène fut étudié dans le détail :

1° FELDBERG et GADDUM (1934) ont établi que la stimulation des fibres préganglionnaires mettait en liberté de l'acétylcholine qu'ils ont identifié par ses principaux tests physiologiques. FELDBERG et VARTIAINEN démontrèrent que cette libération se fait à la synapse sous l'influence des influx préganglionnaires (fig. 11). Le passage d'influx dans un ganglion sensitif sans sy-

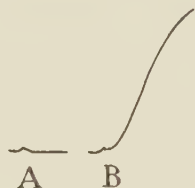


FIG. 11. — Muscle de sangsue. Action du sang d'un ganglion.

A. Au repos.

B. Après stimulation préganglionnaire.

(D'après Feldberg et Vartiainen).

napses ne s'accompagne pas de libération d'acétylcholine. Les influx antidromiques n'en libèrent pas. On peut trouver une libération d'acétylcholine en dehors de toute perfusion, sur un ganglion normalement irrigué. La quantité d'acétylcholine produite par un stimulus préganglionnaire maximum est de 6×10^{-5} à $1.10^{-4} \mu\text{g}$ par synapse.

2° Durant une stimulation préganglionnaire prolongée, des quantités considérables d'acétylcholine apparaissent dans le liquide de perfusion (BROWN et FELDBERG). Ces quantités dépassent la teneur globale du ganglion en acétylcholine. Ainsi, dans une expérience, on pouvait extraire du ganglion non stimulé $0,28 \mu\text{g}$ d'acétylcholine, soit $22,5 \mu\text{g}$ par gramme. Le ganglion opposé stimulé émettait dans le liquide de perfusion $1,02 \mu\text{g}$ et

on pouvait en extraire $0,2 \mu\text{g}$ ($15,5 \mu\text{g}$ par gr.). Il est évident que près de $1 \mu\text{g}$ soit 4 fois la quantité normale sont apparues durant la stimulation. Il y a donc non simple libération, mais formation d'acétylcholine dans le ganglion.

La libération d'acétylcholine d'abord élevée décroît rapidement pendant les premières 20 à 60 minutes, puis se maintient à un niveau bas, en décroissant lentement. Si à ce moment, on ajoute du sang au liquide de perfusion, le taux de l'acétylcholine libérée remonte. Si le ganglion est étudié dans ses conditions normales de circulation, le taux d'acétylcholine émise reste à peu près constant. C'est donc que le sang apporte une substance nécessaire à la synthèse de l'acétylcholine. Quelques expériences montrent que l'addition de choline au liquide de perfusion relève

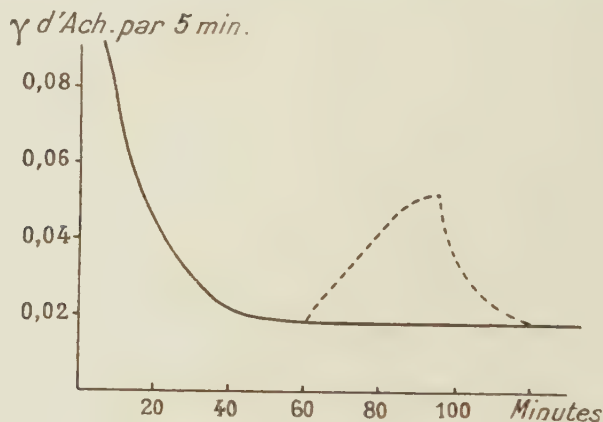


FIG. 12. — Libération d'acétylcholine pendant la stimulation des fibres préganglionnaires.

En pointillé, effet de l'addition de choline.

(D'après Brown et Feldberg)

le taux de l'acétylcholine libérée (BROWN et FELDBERG) (fig. 12). MAC INTOSH a de plus montré qu'en l'absence de glucose dans le liquide de perfusion la baisse de la réponse périphérique et de la libération d'acétylcholine est plus rapide. L'addition de glucose restaure en partie la réponse périphérique et relève le taux de l'acétylcholine libérée.

Le taux de l'acétylcholine extractible du ganglion demeure pratiquement constant, que le ganglion soit ou non stimulé. Il diminuerait seulement dans le cas de stimulation en l'absence de glucose.

Ces faits suggèrent l'idée que chaque influx doit synthétiser sa propre quantité d'acétylcholine, la teneur globale du ganglion en acétylcholine n'étant pas en relation directe avec ce phénomène. Une telle synthèse a d'ailleurs été reconnue possible dans le cas du cerveau, où il existe un système enzymatique capable de synthétiser l'acétylcholine en aérobiose, et précisément en présence de choline et de glucose (MANN, TENNENBAUM et QUASTEL). La teneur du ganglion en choline est également constante, bien que de petites quantités passent dans le liquide de perfusion.

3° On a vu que l'acétylcholine exerçait une action stimulante, puis paralysante sur les cellules ganglionnaires. En est-il de même pour l'acétylcholine libérée dans le ganglion ? L'expérience de KIBJAKOW avait répondu positivement, en ce qui concerne l'action excitante. Mais cette expérience n'a pu être reproduite par FELDBERG et GADDUM. C'est que la quantité d'acétylcholine produite par chaque influx étant très faible, elle serait détruite rapidement par la cholinestérase présente dans le ganglion.

Les phénomènes retardés, notamment ceux de longue durée (LARRABEE et BRONK) seraient au moins en partie conditionnés par la persistance de l'acétylcholine libérée. Ceci est possible pour ceux d'entre eux qui ne sont pas produits par les stimuli antidromiques. Pour CANNON et ROSENBLUETH, les phénomènes de facilitation ou d'inhibition seraient dus à l'acétylcholine ; ainsi s'expliquerait la non concordance avec les potentiels retardés constatée par ces auteurs. L'action des stimulations répétitives recevrait aussi une telle explication : persistance d'acétylcholine par addition des quanta libérés à chaque stimulus, qui manifesterait des propriétés stimulantes d'abord, dépressives ensuite. Ce serait par exemple la cause des réponses répétitives à un seul influx. Mais, toute interprétation théorique mise à part, l'action de l'acétylcholine libérée est normalement peu manifeste.

En effet, la teneur en cholinestérase du ganglion cervical supérieur est considérable, trois fois plus que dans le ganglion sensitif du vague ou le nerf sympathique lui-même. De plus cette diastase serait concentrée au niveau des terminaisons nerveuses préganglionnaires, puisque cet excès de cholinestérase disparaît après dégénérescence préganglionnaire BRÜCKE (1937).

D. GLICK (1938) a pu calculer que la teneur en cholinestérase est telle que l'acétylcholine produite par un influx peut très bien être détruite durant la période réfractaire. Ainsi s'explique qu'elle ne puisse provoquer en général des effets stimulants répétitifs et encore moins des effets dépresseurs, et sur place, et après passage dans le liquide de perfusion. NACHMANSOHN vient d'arriver à une conclusion analogue.

Notons qu'il semble n'exister qu'une différence quantitative entre le métabolisme acétylcholinique aux synapses et dans les fibres nerveuses elles-mêmes : il existe dans les fibres nerveuses une quantité importante et d'acétylcholine et de cholinestérase, simplement plus faible qu'au niveau de la synapse (NACHMANSOHN). LOEWI et HELLAUER ont constaté une teneur en acétylcholine 6 fois plus forte dans les fibres préganglionnaires que dans les fibres postganglionnaires.

4° L'ésérine renforce les effets de l'acétylcholine en inhibant, admet-on, sa décomposition par la cholinestérase. Cette substance inhibe-t-elle également la cholinestérase du ganglion ?



FIG. 13. — Membrane nictitante.
Réponse à la même stimulation.

A. Avant ésérine.

B. Après ésérine.

(D'après Feldberg et Vartiainen).

S'il en est ainsi, après ésérination les effets stimulants ou paralysants de l'acétylcholine libérée dans le ganglion ou le liquide de perfusion doivent devenir plus nets. Il en est ainsi : toutes les expériences de perfusion deviennent plus nettes grâce à l'ésérine : l'injection du liquide de perfusion d'un ganglion excité a toujours un effet excitant, en présence d'ésérine (FELDBERG et GADDUM). Tous les effets facilitants de l'ésérine sur les processus de transmission ganglionnaire (voir page 38) peuvent être interprétés par la persistance plus grande de l'acétylcholine libérée (potentialisation des stimuli préganglionnaires (FELD-

BERG et GADDUM) (fig. 13) ou des stimulations tétaniques (CANNON et ROSENBLUETH, ROSENBLUETH et SIMEONE). Ainsi le raccourcissement du délai synaptique au début des stimulations répétitives s'expliquerait par l'augmentation de la teneur en acétylcholine, qui permet d'atteindre le seuil plus rapidement. Par la suite, ce délai augmenterait, avec la chute de la vitesse de libération de l'acétylcholine. On obtient également des réponses répétitives après stimulation tétanique sous l'influence de l'ésérine.

Enfin, nous avons vu que d'après ces mêmes auteurs, l'ésérine prolongerait la durée de l'état d'excitation produit par un influx préganglionnaire, ceci peut être dû à une persistance de l'acétylcholine.

Mais ces résultats ne peuvent être certains, car, nous l'avons vu, bien que cela soit nié par divers auteurs, l'ésérine peut avoir par elle-même un effet stimulant (ECCLES). D'autre part, à plus hautes doses, l'ésérine exerce une action paralysante : une apparente prolongation des effets de l'acétylcholine par l'ésérine, peut être due, soit à l'action excitante de l'ésérine, soit à son action paralysante, car dans ce cas elle ralentit la réponse de la cellule à l'acétylcholine.

Sous l'action de l'ésérine, il a pu être également constaté des



FIG. 14. — Contraction de la membrane nictitante pendant la stimulation réitérée du sympathique cervical.

En A avec ésérine. En B sans ésérine.

La chute de la courbe en A serait due à la paralysie des cellules ganglionnaires par l'acétylcholine.

(D'après Brown et Feldberg).

effets paralysants de l'acétylcholine libérée ; ici encore la possibilité d'effets paralysants dus à l'ésérine elle-même peut laisser planer un doute sur l'interprétation des résultats. Dans le ganglion perfusé, en présence d'ésérine, la concentration d'acétyl-

choline pendant les premiers moments de la stimulation est assez haute pour produire un stade de paralysie partielle des cellules ganglionnaires (BROWN et FELDBERG) (fig. 14). Si on injecte de l'ésérine avant stimulation tétanique, celle-ci peut provoquer au lieu d'une contraction, un relâchement de la membrane nictitante, dû à l'effet paralytique de l'acétylcholine sur le ganglion (CANNON et ROSENBLUETH). Ceci expliquerait également le déclin initial d'amplitude au cours des stimulations tétaniques (ROSENBLUETH et SIMEONE).

En définitive, de nombreuses expériences tendent à montrer l'augmentation des effets de l'acétylcholine libérée après ésérine, mais ces expériences ne sont pas décisives, car elles reposent sur la conception d'une action spécifique exclusivement anticholinestérasique de l'ésérine, exclusivité qui, en fait, n'est pas démontrée.

5° Si la destruction cholinestérasique paraît possible pendant la courte durée de la période réfractaire, la synthèse de l'acétylcholine qui, nous l'avons vu, est réalisée dans le ganglion peut-elle se faire assez rapidement pour tenir dans le délai synaptique ? Cette synthèse n'est pas affectée par l'ésérine : c'est donc qu'elle n'est pas effectuée par la cholinestérase ou que l'ésérine n'inhibe pas l'action synthétique de cette diastase. Il n'est pas aisé d'imaginer que la synthèse puisse être assez rapide pour tenir dans le délai synaptique. On peut penser plutôt qu'elle est libérée par l'influx d'un complexe inactif préexistant. A l'appui de l'existence d'un tel dépôt d'acétylcholine sous forme inactive viennent les expériences de E. CORTEGGIANI (1937) qui trouve dans le ganglion cervical supérieur du Chien pour 1 μ g d'acétylcholine libre par gramme, 1,5 μ g d'acétylcholine dissimulée libérable par chauffage. Il s'agirait là vraisemblablement comme dans le cas du cerveau, d'acétylcholine protégée par des liaisons protidiques. Un tel complexe inactif avait été mis en évidence antérieurement dans le cas du sang (KAHANE et J. LÉVY).

Peut-être enfin l'acétylcholine serait-elle synthétisée sous forme inactive pendant la période réfractaire et libérée sous forme active par l'influx. Il y aurait ainsi un certain équilibre entre la synthèse de l'acétylcholine destinée à servir ultérieurement et sa destruction après libération.

6° Quoi qu'il en soit la libération d'acétylcholine paraît bien une propriété des fibres préganglionnaires : en effet les expériences de suture de nerfs entreprises par LANGLEY et ANDERSON et reprises par DALE ont montré que toutes les fibres préganglionnaires sympathiques ou parasympathiques et également les fibres motrices volontaires pouvaient se substituer les unes aux autres, alors qu'elles ne peuvent se substituer ni être remplacées par les fibres postganglionnaires sympathiques. Or toutes les fibres de la première catégorie libérant de l'acétylcholine à leur extrémité sont, suivant l'expression de DALE, cholinergiques, alors que les fibres postganglionnaires sympathiques libèrent de l'adrénaline, sont adrénergiques. « Any cholinergic fibre will replace any other adrenergic fibre, and any adrenergic fibre will replace any other adrenergic fibre, but neither can assume the function of the other. »

7° En ce qui concerne les influences pharmacodynamiques sur cette libération d'acétylcholine, les résultats sont conformes à ce qu'on pouvait attendre. Les agents ganglionnaires n'agissent pas sur la libération d'acétylcholine, puisque leur action, comme celle de l'acétylcholine porte sur les cellules ganglionnaires. Ainsi



FIG. 15. — Pression artérielle du chat.
Action du liquide de perfusion du ganglion.

A. Normal.

B. Paralysé par la nicotine.

(D'après Feldberg et Vartiainen).

la nicotine à dose paralysante rend simplement l'acétylcholine libérée par l'influx inefficace, mais cette acétylcholine est libérée en quantité normale (fig. 15). Il en est de même dans l'action paralytique des hautes doses d'ésérine. La réponse du ganglion aux stimuli préganglionnaires et aux excitations chimiques est supprimée, mais « the liberation of acetylcholine at the synapses is unimpaired ». Ceci apporte une confirmation aux idées de LANGLEY : l'action paralysante comme l'action excitante siège sur la cellule ganglionnaire (FELDBERG et VARTIAINEN). A doses

plus élevées, la libération d'acétylcholine peut être diminuée, l'action toxique gagnant alors les terminaisons préganglionnaires.

L'action des ions K^+ est spéciale. Ces ions qui, à dose sous-liminaire faible, accroissent la réponse tant aux stimuli préganglionnaires qu'à l'acétylcholine, provoquent la libération d'acétylcholine du ganglion (BROWN et FELDBERG). Cette libération est empêchée par les ions Ca^{++} . Le Ca et le Na sont par eux-mêmes sans action, le rubidium et le césium libèrent aussi de l'acétylcholine.

D'autre part M. VOGT a montré que la stimulation répétitive des fibres préganglionnaires fait décroître la teneur en ions K^+ du ganglion. Cette diminution est en rapport avec la transmission de l'excitation, puisque l'excitation électrique du ganglion énérvé ne provoque plus le phénomène. Etant donné le rôle attribué aux ions K^+ dans la propagation de l'influx nerveux, on pourrait penser que ce sont ces ions qui libéreraient l'acétylcholine sous forme active.

Mais les ions K^+ possèdent également une action stimulante propre qui se manifeste sur le ganglion énérvé ; et ces ions jouent peut-être un rôle par eux-mêmes au niveau des cellules ganglionnaires, notamment dans les processus de facilitation, ce qui s'expliquerait mieux qu'avec l'acétylcholine puisque ces processus peuvent être produits par un influx antidromique, lequel ne provoque pas de production d'acétylcholine, mais peut lui aussi libérer des ions K^+ .

* * *

Le ganglion énérvé a un chimisme modifié : sa teneur en acétylcholine est très diminuée. Après 3 à 6 semaines, au lieu de 10 à 20 μg par gramme, quantité normale, on ne trouve plus que 1 à 3 $\mu g/gr$. Ceci montre que la teneur élevée en acétylcholine du ganglion normal dépend de l'intégrité de l'innervation préganglionnaire. Les agents stimulants continuent bien d'exciter les cellules ganglionnaires, mais cette action est toujours directe, même dans le cas du potassium. Celui-ci ne libère plus que des quantités très faibles d'acétylcholine du ganglion énérvé ; quantités à peine décelables : 1 $m\mu g$ (BROWN et FELDBERG). D'après BRÜCKE, la cholinestérase serait également diminuée dans le ganglion énérvé. Ceci est en opposition avec l'absence de variations

de cholinestérase constatée sur le muscle strié après dégénérescence des nerfs (MARNAY et NACHMANSOHN notamment) mais expliquerait la sensibilité augmentée du ganglion énervé à l'acétylcholine. Récemment, MAC INTOSH a constaté que la chute de la teneur en acétylcholine du ganglion énervé est précoce et précède la dégénérescence des fibres préganglionnaires : après 24 heures il y a une diminution de 15 %, de 6 % après 48 heures, et de 70 % après 72 heures. La réponse périphérique réduite après 48 heures, manque après 72 heures. Peut-être ce manque d'acétylcholine précoce rend-il les influx préganglionnaires persistants inefficaces (BACQ et COPPÉE).

* * *

Telles sont les principales acquisitions que nous possédons sur le chimisme du ganglion sympathique. Des discussions importantes se sont élevées sur l'interprétation des résultats, notamment sur le rôle de l'acétylcholine dans la transmission ganglionnaire. Mais jusqu'ici les faits eux-mêmes semblaient incontestés.

Or LORENTE DE NO' reprenant les expériences de perfusion du ganglion (1938) vient de montrer que la libération d'acétylcholine est en grande partie un processus pathologique. Plus un ganglion est lésé et plus il libère d'acétylcholine. Il est très difficile de perfuser un ganglion sans le léser. Mais même avec toutes les précautions voulues, l'acétylcholine ne paraît pas liée au fonctionnement synaptique : on en obtient par stimulation antidromique postganglionnaire ; un ganglion sensitif (ganglion du vague) en libère, sa libération très irrégulière se produit en l'absence de stimulations préganglionnaires, la libération d'acétylcholine par les stimuli préganglionnaires est cependant parfois notable, et plus précoce que celle qui vient des stimuli antidromiques, mais le phénomène n'est pas constant et peut s'expliquer par le fait que la stimulation préganglionnaire atteint un plus grand nombre de cellules. Il conclut que l'acétylcholine doit jouer un rôle dans le métabolisme normal du ganglion, rôle indépendant de la transmission de l'influx. C'est « a product of metabolism, rather than an agent produced exclusively in a specialized structure for a specific purpose ». Peut-être serait-elle libérée par les cellules satellites avec lesquelles les terminaisons

nerveuses et les cellules sont en contact intime (DE CASTRO), de même que dans le cas du muscle strié, L. LAPICQUE (1936) a suggéré que la libération d'acétylcholine pourrait se faire non par les terminaisons nerveuses, mais par la sole nucléée de la plaque motrice.

BROWN et FELDBERG avaient déjà signalé une libération pathologique d'acétylcholine, mais pour eux cette libération venait de l'irritation des fibres préganglionnaires et cessait au bout d'un certain temps. Pour BROWN, les résultats de LORENTE DE NO' ne sont pas concluants. D'ailleurs MAC INTOSH dans de nouvelles expériences a confirmé les résultats antérieurs. « Later in this discussion, écrit BROWN, dans son rapport au Congrès de Zurich, MAC INTOSH, will, I hope, be able to show that he can not only confirm and extend the original observations, but can also account at least in part for LORENTE DE NO's failure to repeat them. »

« The main facts of the liberation of acetylcholine from the nerve terminals in ganglion are, in my opinion, established. »

Rappelons enfin, bien que les résultats ne concernent pas le ganglion sympathique, mais parce qu'ils doivent vraisemblablement s'appliquer à toutes les structures cholinergiques, que, d'après les travaux de MINZ et de ses collaborateurs, il n'y aurait pas vraiment libération d'acétylcholine, mais d'une substance l'aneurine (vitamine B_1), qui sensibiliserait l'organe effecteur à l'acétylcholine. Le muscle de sangsue et les principaux tests de l'acétylcholine étant également sensibilisés, ainsi s'expliquerait que l'on ait cru à une libération d'acétylcholine. Ces résultats, s'ils sont confirmés, sont de nature à modifier un certain nombre de conceptions sur les processus chimiques de transmission. On comprendrait ainsi que la teneur du ganglion reste constante au cours de la stimulation. D'autre part, il est intéressant de voir intervenir dans la transmission, si sensible à la privation d'oxygène, un corps qui, comme l'aneurine, joue précisément un rôle dans des processus intermédiaires de la respiration, au même titre que les dérivés de l'acide nicotinique.



CHAPITRE V

Les théories de la transmission ganglionnaire.

Nous avons étudié la chaîne des processus qui prennent place entre la fin de la conduction de l'influx préganglionnaire et le début de celle de l'influx postganglionnaire, et les phénomènes qui leur font suite au cours de la phase de restauration. Quand un influx d'une fibre nerveuse induit un influx dans une cellule nerveuse, la transmission à la jonction fonctionnelle comprend d'autres facteurs que ceux responsables de la conduction le long d'une fibre, puisqu'il existe un « délai synaptique propre ». Il doit donc exister un processus spécial de transmission synaptique ou, comme on dit un « transmetteur synaptique ». C'est sur la nature de ce transmetteur que les physiologistes sont divisés.

a) TRANSMISSION PHYSIQUE.

Pour les uns (ECCLES principalement dans le cas du ganglion), il n'y aurait pas de différence profonde entre conduction nerveuse et transmission synaptique. On sait que la conduction nerveuse repose sur la propagation d'une onde de dépolarisation : en chaque point de sa course, la variation de potentiel agit comme un stimulus électrique sur la région voisine, par l'intermédiaire de circuits locaux (HERMANN, CREMER, LILLIE). La propagation de l'excitation se fait ainsi à la surface de toute cellule excitable. Dans certains cas, l'existence des circuits locaux a pu être démontrée par le freinage que subit la conduction quand augmente la résistance du milieu qui entoure la cellule. OSTERHOUT et HILL ont montré que l'excitation pouvait grâce aux circuits locaux se transmettre de cellule à cellule (1). On a pu voir un rapport maté-

(1) JASPER et MONNIER (*J. Cell. and Comp. Physiol.*, **11**, 259, 1938) ont pu réaliser une telle transmission entre deux fibres nerveuses non myéli-

riel de ces circuits locaux dans les variations de la concentration superficielle en ions K^+ . Les ions potassium seraient le véhicule des charges électriques à la surface du nerf (COWAN). Pour ECCLES, ce serait donc l'influx préganglionnaire qui se transmettrait aux dendrites de la cellule ganglionnaire sans aucun mécanisme spécial.

Comment, dès lors, interpréter le délai synaptique ? C'est que la cellule ganglionnaire est plus compliquée qu'un simple conducteur : elle a été excitée en un simple point de sa surface et cette excitation doit se transmettre à l'ensemble de la cellule, et même si elle est sous-liminaire se sommer avec d'autres modifications venant d'autres synapses. Nous avons vu que des expériences montrent le développement rapide, mais non instantané d'un « état d'excitation ». La cellule ne répond par l'émission d'un influx que quand cet état d'excitation a atteint une valeur suffisante. C'est le temps nécessaire à la croissance de l'état d'excitation qui rend compte en majeure partie du délai synaptique. Celui-ci est donc essentiellement une propriété du périkaryone de la cellule ganglionnaire, une constante cellulaire. Etant donné la brièveté du délai synaptique, ECCLES a pu comparer l'action de l'influx préganglionnaire à la mise en jeu d'un détonateur (detonator action) et la réponse de la cellule à une détonation (detonator response).

Il est à noter que même sur le nerf périphérique on a démontré qu'un choc d'induction liminaire de 0,01 msec. ne lançait un influx qu'après une période latente de 0,4 msec. (BLAIR et ERLANGER, LORENTE DE NO', 1936), ce qui est à rattacher à la croissance de l'état d'excitation dans le nerf. On sait également que la naissance d'un influx ou de l'onde de contraction musculaire nécessite une certaine étendue de la zone excitée : une dépolarisation ponctiforme ne peut exciter ni un nerf, ni un muscle (GÉRARD et GELFAN). L'idée d'un influx nouveau-né (new-born impulse) (RUSHTON) qu'il faut soutenir pour qu'il se propage, nous montre la nécessité d'un certain délai pour la naissance de la réponse dans une cellule.

nisées adjacentes, soit une véritable « synapse artificielle », avec délai synaptique assez long (20 msec), ce qui ne leur paraît pas en opposition avec une transmission électrique.

Il ne semble donc pas que l'existence d'un délai synaptique puisse être considérée comme contraire à la possibilité d'une transmission physique.

Les processus retardés (potentiels, états d'excitation ou d'inhibition) peuvent être eux aussi considérés comme de simples conséquences des variations de polarisation consécutives à l'influx nerveux. On sait qu'ils s'obtiennent après influx antidromiques. Il reste cependant que certains de ces processus ont une très longue durée difficilement concevable par un intermédiaire physique pur. D'autre part, pour CANNON, ROSENBLUETH et SIMEONE, le manque de corrélation qu'ils ont constaté entre l'excitabilité des cellules ganglionnaires dans la période qui suit l'émission de l'influx, et les potentiels retardés, ne saurait s'expliquer avec une transmission par courant d'action. D'autres facteurs que les potentiels retardés doivent déterminer la réponse des neurones. Si les influx n'agissent pas aux synapses comme des stimuli électriques mais excitent les neurones par quelque autre mécanisme, il n'y a pas à attendre de rapport entre le mode des réponses et les potentiels retardés. Les réponses répétitives qu'ils ont observées pendant ou après stimulation tétanique leur paraissent une preuve qu'une transmission physique n'est pas seule en cause.

Avec la conception d'une transmission physique, il n'est pas nécessaire d'envisager de processus chimiques spéciaux liés à la transmission. Or, dans le cas du ganglion, de tels processus paraissent réellement exister : une théorie cohérente doit donc en tenir compte. Nous verrons par la suite comment concilier ces conceptions.

b) TRANSMISSION CHIMIQUE.

Pour les autres physiologistes, groupés autour de DALE ou de CANNON, le délai synaptique est vraiment synaptique, c'est-à-dire qu'il décele un phénomène se produisant entre la fin de la propagation de l'influx préganglionnaire et l'excitation de la cellule ganglionnaire. Il existe un transmetteur synaptique et ce transmetteur est l'acétylcholine. Dans ce cas l'excitation de la cellule serait un phénomène quasi instantané. « The picture of ganglionic transmission must be, then, the liberation on the

surface of the cell and its dendrites of many minute charges of acetylcholine and the excitation of the cell by them. » La libération d'acétylcholine par les influx nerveux préganglionnaires et par les ions K^+ également, paraît un phénomène prouvé (en dehors des seuls résultats de LORENTE DE NO'), par de nombreuses expériences (passage dans le liquide de perfusion, effet stimulant ou paralytique sur le ganglion, non libération en dehors de la transmission (influx antidromique, ganglion sensitif), libération maintenue mais inactive en présence des nicotiques paralysants, diminution par énérvation ganglionnaire, présence de cholinestérase qui diminue aussi par énérvation, expérience de suppléance des fibres cholinergiques, etc...). L'action neuromimétique, c'est-à-dire excitoganglionnaire de faibles doses d'acétylcholine est également certaine.

Mais deux questions capitales ont été soulevées à propos de la possibilité d'un intermédiaire chimique ganglionnaire :

1° Tout d'abord, on a objecté qu'un tel intermédiaire ne saurait exister dans le cas d'une transmission rapide comme le ganglion où délai synaptique et période réfractaire ne durent que quelques millisecondes. En effet, les transmissions chimiques les premières connues se rapportaient aux muscles lisses ou aux glandes : elles sont caractérisées par une longue période latente, une durée prolongée permettant la sommation dans l'espace, la possibilité d'effets à distance. La doctrine de la transmission chimique a dû être adaptée au cas du ganglion : l'intermédiaire chimique se spécialise en concentrant son action, la libération étant faite en contact immédiat avec la cellule excitée, et en accroissant sa vitesse de disparition. Il s'agit d'une transmission chimique spéciale.

On a pu montrer que les teneurs élevées de cholinestérase nécessaire à assurer la disparition de l'acétylcholine durant la période réfractaire existaient réellement au contact des terminaisons préganglionnaires. Quant à la production de l'acétylcholine, elle peut être très rapide s'il s'agit simplement de l'activation par l'influx nerveux d'une acétylcholine dissimulée.

2° Une des caractéristiques fondamentales des transmissions cholinergiques est leur potentialisation par l'ésérine. « So specific, écrit BROWN, is the effect of eserine that a powerful poten-

tiation by it of the effect of a nerve excitation can be taken as strong presumptive evidence that the effect is transmitted by acetylcholine. » Dans le cas de la transmission ganglionnaire, il reste, de l'avis de BROWN, de nombreuses difficultés sur ce point. L'ésérine n'a pas un effet remarquable sur la transmission ganglionnaire. Nous avons vu que de nombreuses preuves ont été recueillies de la prolongation de l'action du transmetteur par l'ésérine, mais qu'aucune n'était rigoureuse, en raison des propriétés nicotiques paralyzantes de doses élevées et d'acétylcholine et d'ésérine, en raison également de l'action excitante propre des faibles doses d'ésérine, action qui n'a pas été vraiment infirmée. Pour ECCLES, il semble résulter par le manque d'action de l'ésérine à prolonger l'effet de l'acétylcholine une grave difficulté pour l'hypothèse qui regarde l'acétylcholine comme le transmetteur chimique. L'hypothèse d'une transmission par le courant d'action en recevrait un appui indirect.

Peut-être est-ce là aussi une opinion exagérée et basée sur le fait que l'ésérine a pour seule action d'inhiber la cholinestérase (1). Or, en réalité, nous ferons remarquer qu'il n'existe pas de rapport certain entre l'activité anticholinestérasique de l'ésérine et son pouvoir sensibilisant. Ceci est manifeste dans le cas du muscle de Sangsue, comme le fait remarquer E. CORTEGGIANI. Le muscle de sangsue est sensibilisé 1.000 fois plus par l'ésérine que le muscle droit abdominal de grenouille et son pouvoir anti-estérasique n'est que 20 à 30 fois plus grand (KAHLSON et UVNAS, 1935).

Si BACQ et BROWN ont trouvé un bon parallélisme entre activité anticholinestérasique et pouvoir de rendre répétitive la réponse à une onde nerveuse unique, plus récemment, COWAN (1938) n'a pas constaté un rapport aussi étroit entre l'activité de divers composés sur la transmission neuromusculaire et leur pouvoir anticholinestérasique : « there is not such a clear parallel » ; l'ésérine qui a une activité anticholinestérasique plutôt plus forte que la prostigmine, montre seulement 1/5 de son activité sur la transmission neuromusculaire. Avec une autre substance

(1) Voir à ce propos : L. LAPICQUE. De quelques hypothèses abusives concernant le rôle fonctionnel de l'acétylcholine. C. R. Soc. Biol., 7 janvier 1939.

l'action sur la transmission n'est que le 1/100 de ce qu'on pourrait attendre. Enfin la préparation 1210/1 a une activité 10.000 fois plus grande que son pouvoir anticholinestérasique. Il faut envisager la possibilité d'un autre mode d'action de l'ésérine que l'inhibition de la cholinestérase. D'autres corps, rappelons-le (narcotiques, ergotamine, fluorure, histamine, même nicotine), jouiraient de propriétés anticholinestérasiques analogues, mais on ne paraît pas avoir recherché de façon générale s'ils jouissent tous aussi de propriétés sensibilisantes vis-à-vis de l'acétylcholine.

L'action de l'ésérine sur le ganglion peut donc ne pas être parallèle à son activité anticholinestérasique et on ne saurait tirer de cette étude aucun argument ni pour ni contre la théorie chimique.

Nous arrivons à la conclusion que des deux hypothèses proposées les deux sont également possibles, mais qu'aucune n'est absolument démontrée.

En ce qui concerne les processus de longue durée qui suivent la production de l'influx, BROWN pense qu'ils ne sont pas à rattacher à l'acétylcholine. D'ailleurs beaucoup de ces phénomènes existent en dehors de l'acétylcholine (influx antidromiques). Ils sont une conséquence directe de la production de l'influx, leur base matérielle devrait être cherchée par conséquent dans les ions K^+ . C'est à leur accumulation que pourraient être dus notamment les effets dépressifs secondaires. L'acétylcholine ne pourrait pas normalement produire d'effets tardifs, en raison de sa rapide destruction.

Mais pour CANNON, ROSENBLUETH, SIMEONE, BRONK, etc... tous les effets tardifs doivent être rattachés à l'acétylcholine, réserve faite de la possibilité dans certains cas d'un manque d'oxygène. En particulier après stimulation tétanique les phénomènes observés seraient dus à l'accumulation d'acétylcholine.

c) THÉORIE DUALISTE.

Il semble pourtant difficile d'attribuer à l'acétylcholine à la fois les phénomènes rapides de transmission et des processus aussi lents qui subsistent plusieurs secondes. Aussi est-on amené à envisager dans le cas du ganglion une théorie dualiste qui lève

les dernières objections faites à la théorie physique. ECCLES, rejetant le rôle de l'acétylcholine comme transmetteur, et admettant la réalité de sa production, cherche quel rôle lui attribuer. Il pense qu'elle peut avoir une action secondaire importante pour accroître l'excitabilité des cellules et s'opposer à la fatigue, action montrée par les expériences de CANNON et ROSENBLUETH. Comparant le cas du ganglion à celui des muscles lisses où deux types de transmission, l'une rapide (probablement due au courant d'action), l'autre lente (adrénaline), ont été décrits (MONNIER et BACQ, ECCLES et MAGLADERY), il pense qu'il pourrait y avoir deux types de transmission dans le cas du ganglion, l'un de courte durée, probablement le courant d'action qui, après un bref délai, envoie la décharge de l'influx et le second (acétylcholine) de longue durée qui exerce une action secondaire excitante mais qui, à haute concentration (après tétanos), peut avoir une action paralysante.

Cette conception est en opposition avec celle de BROWN pour lequel l'action de l'acétylcholine au niveau du ganglion est essentiellement fugace.

De tout ceci, il semble résulter que les deux théories de la transmission ganglionnaire sont toutes deux partiellement exactes et envisagent un aspect des phénomènes, lesquels doivent être en réalité assez complexes.

Signalons enfin que ECCLES accorde encore à l'acétylcholine un rôle vasodilatateur dans le ganglion qui est très sensible à l'asphyxie. L'acétylcholine pourrait aussi jouer un rôle trophique.



CHAPITRE VI

La transmission ganglionnaire et les autres types de transmission.

Nous avons jusqu'ici envisagé la transmission ganglionnaire seule, sans nous soucier des autres types de transmission. Or, nos connaissances sur ce sujet ont été grandement étayées par la comparaison de ces divers types.

Les processus de transmission à la synapse ganglionnaire sont tout à fait comparables à ceux qui ont été mis en évidence d'une part à la jonction neuromusculaire (nerf volontaire, muscle strié), d'autre part au niveau des synapses centrales.

L'analogie entre jonction neuromusculaire et synapse ganglionnaire a été souvent signalée depuis ELLIOTT. C'est le mode d'action des substances pharmacodynamiques et notamment de la nicotine sur le muscle strié qui a suggéré à LANGLEY l'idée que sur le ganglion aussi l'action portait sur les cellules et non sur les fibres préganglionnaires. L. LAPICQUE, DALE reconnaissent une certaine analogie entre la sole protoplasmique de KÜHNE à la synapse neuromusculaire et la cellule ganglionnaire. « J'ai depuis longtemps pensé, écrivait DALE à LAPICQUE, la sole nucléée de la fibre striée pharmacodynamiquement assimilable à la cellule du ganglion. » Des mêmes corps (acétylcholine, nicotine, éserine, curare, etc...) provoquent des effets analogues stimulants, puis dépressifs, ou d'emblée dépressifs dans les deux cas.

Il y a toujours un rapport étroit entre terminaison nerveuse et organe effecteur (myone ou cellule) ; un influx présynaptique évoque une réponse unique dans l'organe, dont les éléments fonctionnent par tout ou rien, les caractéristiques chronologiques (délai synaptique ou période réfractaire) sont brèves (quelques millisecondes au plus) ; le ganglion éterné comme le muscle isolé des centres a une sensibilité pharmacologique accrue ; des phéno-

mènes d'excitation et d'inhibition secondaires au fonctionnement ont pu être mis en évidence sur le muscle comme sur le ganglion.

Or, dans le cas du muscle, la transmission physique directe de l'influx est très vraisemblable et paraît bien démontrée notamment, comme nous le verrons, par les études d'excitabilité (LAPICQUE, BREMER, etc...), qui ont montré le neuromimétisme parfait de l'excitant électrique. Ici aussi, le temps perdu synaptique doit tenir à l'intervention de la cellule d'aboutissement ainsi que nous l'avons signalé précédemment.

Cependant depuis 1934 s'est développée la doctrine d'une transmission chimique acétylcholinique à la jonction neuromusculaire (DALE et FELDBERG, DALE, FELDBERG et VOGT). Cette théorie (appuyée sur la constatation d'une libération d'acétylcholine par l'influx ($0,00002 \mu\text{g}$ par influx), le caractère excitant des faibles doses d'acétylcholine injectée intraartériellement (l'injection de $2 \mu\text{g}$ équivaut à une contraction maximale déclenchée par le nerf), la production d'une réponse répétitive (tétanos) par de plus hautes doses d'acétylcholine, l'action de l'ésérine qui potentialise la réponse nerveuse et peut provoquer une réponse répétitive pour un seul influx, la possibilité d'échanger les fibres volontaires avec des fibres préganglionnaires dans les expériences de régénération, etc...) a conduit aux mêmes discussions que dans le cas du ganglion. Le développement de nos connaissances a dès lors été parallèle.

Ici également on a pu montrer (NACHMANSOHN et MARNAY) que la concentration de la cholinestérase au niveau de la synapse permettait d'expliquer la disparition de l'acétylcholine pendant la période réfractaire. L'action de l'ésérine comme anticholinestérasique est plus nette que dans le cas du ganglion (provocation de réponse répétitive : tétanos, notamment), mais pour ECCLES cette action serait aussi due à un effet excitant propre de l'ésérine sur le muscle.

Enfin, la sensibilité accrue du muscle strié à l'acétylcholine par énévation a amené CANNON et ROSENBLUETH à leur constatation analogue sur le ganglion. Mais ici la cholinestérase ne serait pas modifiée par la dégénérescence des nerfs (MARNAY et NACHMANSOHN) bien que des travaux antérieurs aient montré une diminution.

Pour DALE, la transmission neuromusculaire est analogue à la

transmission ganglionnaire : l'acétylcholine agirait sur la sole nucléée du muscle provoquant la libération de l'onde de contraction qui se propagerait comme l'influx.

Mais ici aussi, rejetant cette hypothèse pour la transmission instantanée qui serait l'apanage de l'influx, on peut penser à un rôle secondaire de l'acétylcholine pour le maintien de l'excitabilité musculaire. Cette idée rejetée par DALE après l'avoir discutée est admise par ECCLES. Une idée analogue est celle de L. LAPICQUE pour qui l'acétylcholine jouerait un rôle auxiliaire pour le déclenchement de la réponse musculaire. Mais pour lui l'acétylcholine serait produite par la sole nucléée musculaire elle-même. L'acétylcholine pourrait produire certains effets à distance, des blocs de transmission dus à son action dépressive (FENG et SHEN) qui montreraient qu'elle peut subsister assez longtemps et qu'elle n'est pas le court transmetteur synaptique. Mais pour BROWN de tels effets ne seraient pas dus à l'acétylcholine, mais à une accumulation d'ions K^+ . Nous voyons donc que l'analogie entre ganglion et synapse neuromusculaire ne permet pas de résoudre la question de la transmission, puisque les mêmes difficultés se posent dans les deux cas.

En ce qui concerne les synapses des centres nerveux, nous avons vu à diverses reprises leurs analogies avec les synapses ganglionnaires. De nombreux faits paraissent militer en faveur d'une transmission directe de l'influx, ce qui par analogie s'applique aux ganglions, mais des expériences de plus en plus nombreuses quoique non démonstratives montrent aussi la possibilité d'un mécanisme cholinergique localisé analogue à celui qui existerait dans le ganglion (voir notamment NACHMANSOHN).

* * *

Toutes ces transmissions rapides s'opposent essentiellement aux transmissions lentes des synapses périphériques de la vie de nutrition : transmission cholinergique des fibres postganglionnaires parasympathiques principalement, transmission adrénergique de la plupart des fibres postganglionnaires sympathiques. Dans ce cas, comme l'a fait remarquer L. LAPICQUE, la transmission est histologiquement diffuse : une fibre nerveuse se termine à distance de quelques fibres musculaires ou cellules glandulaires.

Il n'y a pas une fibre nerveuse pour chaque cellule effectrice. D'autre part, nous le verrons, le fonctionnement de l'organe exige en général une sommation de stimuli : les nerfs de la vie de nutrition sont des nerfs itératifs (L. LAPICQUE), c'est-à-dire des nerfs qui ne provoquent de réponse de l'organe effecteur que quand ils sont soumis à des stimuli réitérés (1). Les caractéristiques de transmission sont lentes : grand délai synaptique, etc... ce qui tient sans doute aux caractéristiques du tissu innervé.

C'est ici qu'a été démontrée l'existence d'un intermédiaire chimique : celui-ci est diffus, permettant des effets à distance (sommation spatiale), sa destruction est lente, sa longue persistance explique les modifications de longue durée produites par l'excitation, notamment les variations d'excitabilité ou de potentiel de l'élément innervé ; on comprend la possibilité de sommation dans le temps des quanta produits par les stimuli successifs. Ainsi la théorie chimique de la transmission est en accord avec les lois d'excitabilité des nerfs itératifs. Dans le cas des transmissions cholinergiques, signalons l'action différente de l'acétylcholine qui est muscarinique, et non nicotinique : pas d'effet inverse des doses élevées comme c'était le cas pour le muscle et le ganglion. Ces transmissions sont de même très sensibles à l'atropine, et bien moins à la nicotine.

Tout oppose donc les transmissions lentes aux transmissions rapides et c'est un fait qui est en faveur d'une transmission physique pour les transmissions rapides, la transmission chimique étant le fait des seules transmissions lentes. Nous avons vu que pour s'adapter aux transmissions lentes, on a dû invoquer une transmission chimique rapide et localisée de nature très différente.

Cependant, la différence n'est pas absolue : il a été montré de divers côtés (MONNIER et BACQ, ECCLES et MAGLADERY, HENDERSON et ROEPKE), qu'il y avait place dans le cas des muscles lisses, pour une transmission rapide. Alors que les uns l'interprètent comme la manifestation de l'action débutante, localisée du transmetteur chimique, d'autres y voient une preuve de la

(1) S'ils provoquent une petite réponse pour un stimulus isolé, elle s'amplifie largement par la réitération du stimulus (Voir à ce sujet : L. LAPICQUE, *L'excitabilité itérative*, Hermann, Paris, 1936, pp. 11 à 16).

dualité des processus de transmission, ces phénomènes étant dus à la transmission physique directe.

* * *

Si nous considérons maintenant l'ensemble des transmissions et les théories proposées pour expliquer leur mécanisme, nous voyons qu'il existe deux modes principaux d'explication :

1° Pour les partisans d'un intermédiaire chimique pour tous les types de transmission, il existe deux modes de transmission chimique : une transmission lente et diffuse, transmission « muscarinique » dans le cas où elle est cholinergique ou transmission adrénérergique réservée aux organes lents (muscles lisses et glandes), et une transmission rapide et localisée, transmission toujours cholinergique, mais de type nicotinique, spéciale aux synapses ganglionnaires, centrales et à la jonction neuromusculaire. La transmission est donc toujours de nature chimique ; les effets à distance ou tardifs sont dus au transmetteur dans le premier cas, elles sont au contraire de nature différente (accumulation d'ions K^+ notamment) dans le second.

2° Pour les autres physiologistes, il existe deux types fondamentaux de transmission totalement différents : une transmission physique, directe, rapide, sans effet à distance et une transmission chimique diffuse et lente, celle qui est admise par les auteurs précédents pour les organes lents. En principe, le mécanisme physique est le mécanisme des organes rapides (muscle, ganglion, centres) le mécanisme chimique celui des organes lents (L. LAPICQUE). Mais « comme la série des tissus excitables est continue, les deux mécanismes se superposent dans toute la série. Le mécanisme chimique est négligeable pour les tissus les plus rapides, le mécanisme physique est négligeable pour les tissus les plus lents », disait L. LAPICQUE en conclusion de son dernier cours en 1936. Dans le cas des transmissions rapides, la transmission est physique, mais il existe des effets retardés ou à distance qui indiquent l'existence de phénomènes chimiques. Dans celui des transmissions lentes où la transmission est chimique, certains effets précoces ou localisés sont dus à la transmission physique.

Entre les deux théories qui admettent les faits prouvés de l'existence de deux types de transmission subsistent deux diver-

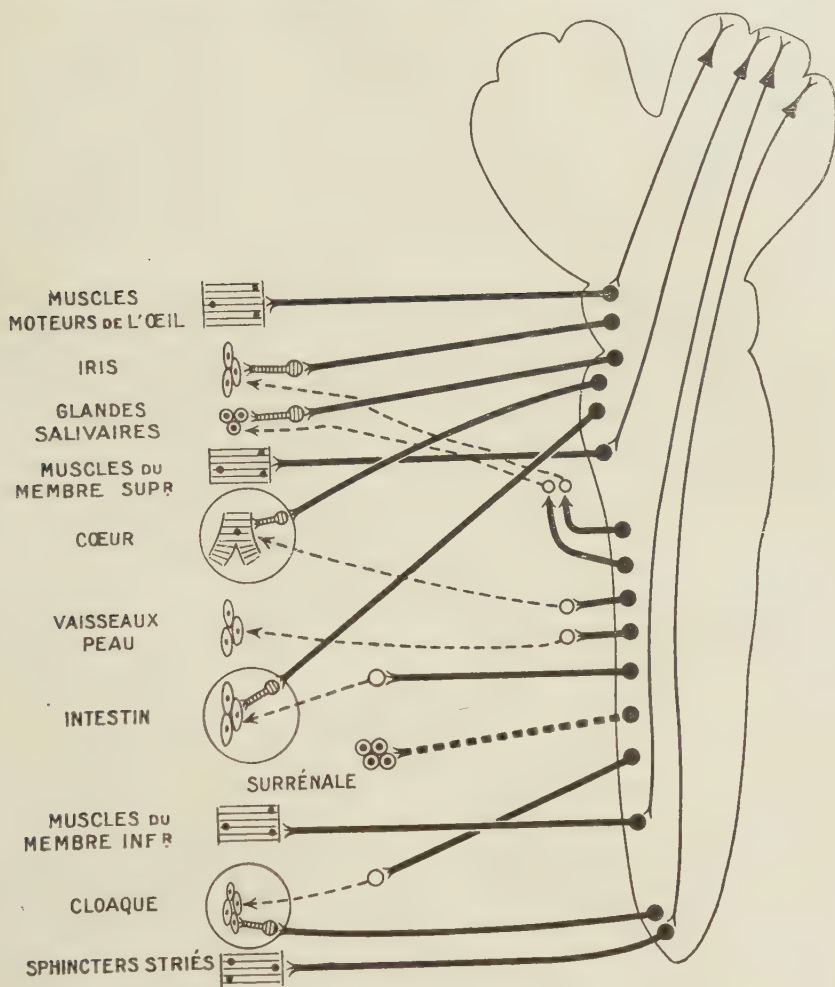


FIG. 16. — Les divers types de synapses.

En noir, neurones qui agissent par transmission rapide (cellules centrales, neurones préganglionnaires sympathiques et parasympathiques, neurones moteurs volontaires).

En blanc et pointillé, neurones qui agissent par transmission lente adrénargique (neurones ganglionnaires sympathiques).

En gris, neurones qui agissent par transmission lente cholinergique (neurones ganglionnaires parasympathiques).

En blanc et noir, les neurones adrénalinosécréteurs (surrénals).

gences fondamentales : l'influx nerveux peut-il ou non se transmettre sans intermédiaire chimique ? existe-t-il des effets à dis-

tance ou retardés dans le cas des transmissions rapides et ces effets sont-ils dus au transmetteur chimique ?

Le tableau suivant résume les deux conceptions :

a) *Théorie chimique* :

- 1° Transmission lente-diffuse : transmission adrénergique, transmission cholinergique-muscarinique.
- 2° Transmission rapide-localisée : transmission cholinergique-nicotinique (ganglion-centres-muscles striés).

b) *Théorie mixte* :

- 1° Transmetteur de longue durée : transmetteur chimique adrénergique ou cholinergique.
- 2° Transmetteur de courte durée : transmetteur physique (ganglion-centres-muscles striés).

Remarquons, comme le montre la figure 16 empruntée en partie au Cours de L. LAPICQUE que les transmissions rapides sont spéciales aux terminaisons des neurones venus de l'axe encéphalorachidien (fibres volontaires, fibres préganglionnaires, sympathiques et parasympathiques). Les transmissions lentes cholinergiques ou adrénergiques caractérisent les terminaisons des neurones ganglionnaires.

* * *

Il existe encore un autre type de synapse, dont nous n'avons point parlé et dont l'analogie avec la synapse ganglionnaire a été souvent notée : c'est la synapse entre les fibres adrénalinosécrétoires du splanchnique et les cellules de la médullosurrénale. On sait que l'action nicotinique de l'acétylcholine s'exerce aussi au niveau de cette synapse. Ceci n'est pas étonnant : en effet embryologiquement la médullosurrénale est l'équivalent d'un ganglion sympathique : les cellules chromaffines sont sœurs des neurones ganglionnaires adrénergiques. Elle possède de nombreux caractères qui la rapprochent des ganglions : les agents, pharmacodynamiques, notamment la nicotine agissent périphériquement sur les cellules surrénales comme sur les cellules ganglionnaires (HERMANN et ses collaborateurs). Elle conserve son pouvoir adrénalinosécréteur après énévation totale, de même que le ganglion énérvé garde son activité.

L'innervation des surrénales se fait, seul cas pour un organe périphérique, par des fibres préganglionnaires sympathiques. La jonction de ces fibres et des cellules chromaffines est donc l'analogue d'un relais ganglionnaire. Ce fait connu depuis ELLIOTT a été vérifié récemment par HERMANN et ses collaborateurs.

La démonstration d'un mécanisme cholinergique au niveau du relai surrénale a donc de la valeur pour confirmer un tel mécanisme pour le ganglion. Or, un tel mécanisme est actuellement démontré : de nombreux auteurs ont insisté depuis DALE sur le fait que l'acétylcholine est adrénalinosecrétrice, FELDBERG et MINZ ont établi le passage d'acétylcholine dans le sang veineux surrénal pendant la stimulation du splanchnique ; ce phénomène a été analysé par FELDBERG, MINZ et TSUDZIMURA qui ont montré que l'ésérine intensifie aussi bien les effets adrénalinosecréteurs de la faradisation du nerf splanchnique que ceux de l'acétylcholine injectée. HERMANN et ses collaborateurs ont pu établir la nature cholinergique de l'action du potassium sur la capsule surrénale. On admet en général que la transmission à ce niveau est une transmission de même type que celle du ganglion.

* * *

Tel est l'état actuel de nos conceptions sur la transmission ganglionnaire. On voit que nombre de points restent encore en discussion. Il nous a semblé intéressant de reprendre cette question avec une technique différente, l'étude comparée à l'aide d'une méthode quantitative précise de l'excitabilité des fibres préganglionnaires et postganglionnaires et de leurs variations sous l'effet des agents pharmacodynamiques ou par l'énervation. Une telle étude, en nous fixant les caractéristiques chronologiques de l'excitabilité des deux neurones en présence nous permet en effet, nous allons le voir, de préciser le caractère de la transmission. En même temps nous pourrions déterminer de façon certaine le siège d'action des diverses substances au niveau du ganglion, et vérifier s'il est bien sur l'élément ganglionnaire, comme l'exige la théorie chimique de la transmission.

Nous verrons que les résultats obtenus comparés à ceux qui nous ont été fournis par des méthodes analogues au niveau d'autres synapses, nous permettent un certain nombre de conclu-

sions intéressantes, dont les discussions ultérieures sur la transmission ganglionnaire devront tenir compte. Nous serons particulièrement amenés à discuter la question de l'analogie physiologique entre surrénale et ganglion sympathique, celle du mode d'action et de la nicotine, et de l'ésérine.



DEUXIÈME PARTIE

L'EXCITABILITÉ DES NEURONES
PRÉGANGLIONNAIRES
ET GANGLIONNAIRES
ET SES VARIATIONS

CHAPITRE I

Accord chronologique et transmission de l'excitation.

Avant d'aborder l'énoncé des résultats que nous avons obtenus en ce qui concerne la transmission ganglionnaire par la chronaximétrie, il convient de rappeler en quoi les études quantitatives d'excitabilité peuvent nous être utiles pour élucider un mécanisme de transmission, et quels sont du strict point de vue excitabilité les caractéristiques des divers types de transmission synaptique. Ce sont ces caractéristiques que nous serons conduits par la suite à comparer à celles que nous établirons pour le ganglion.

Les études d'excitabilité conduisent, nous allons le voir, à envisager deux types de transmission qui se superposent aux transmissions rapides et lentes définies précédemment : une transmission entre éléments isochrones, par excitation unique, où la transmission physique directe de l'influx est démontrée et où les phénomènes chimiques n'ont qu'un rôle secondaire et une transmission entre éléments hétérochrones, par sommation d'excitations, où interviennent entre le nerf et l'organe des transmetteurs chimiques (transmissions activatrices et transmissions inhibitrices).

L'étude détaillée de ces faits ne rentrant pas dans le cadre de ce travail, nous n'en ferons qu'une étude sommaire appuyée sur les résultats théoriques et expérimentaux de L. LAPICQUE, de ses collaborateurs, et également dans le cas des nerfs itératifs, sur les résultats expérimentaux de A. et B. CHAUCHARD et surtout ceux que nous avons acquis ces dernières années soit seul, soit en collaboration avec ces auteurs ou avec J. CHAUCHARD. En ce qui concerne ces derniers résultats, ils feront prochainement l'objet d'un mémoire spécial, où ils seront rapportés dans leur ensemble et discutés de façon approfondie.

* * *

Il est de connaissance usuelle que l'activité fonctionnelle d'un tissu ou d'un élément cellulaire peut être caractérisée par une constante de temps propre à ce tissu ou à cet élément. C'est ainsi qu'on distingue des muscles lents et des muscles rapides aussi bien d'après la durée de leur contraction, la marche de l'onde contractile, la durée de la période réfractaire, etc..., des nerfs lents et des nerfs rapides principalement d'après la vitesse de la conduction de l'influx, mais aussi d'après de nombreuses autres propriétés.

Mais comment chiffrer pratiquement une telle constante de temps, de façon à ce que les diverses valeurs puissent être comparables entre elles, non point seulement pour un même groupe d'éléments, mais pour les divers groupes ? Il faut évidemment s'adresser, non à une fonction spécialisée, mais à un phénomène cellulaire, protoplasmique d'ordre général. C'est l'excitabilité qui se prête le mieux aux recherches, puisque précisément c'est le pouvoir qu'a toute cellule de répondre à une action extérieure que nous pouvons déclencher.

Parmi les modes de stimulation, le plus commode est la stimulation électrique, seule aisément mesurable. Or, pendant longtemps, les recherches sur l'excitabilité électrique, cantonnées au sciatique-gastrocnémien de la Grenouille et dominées par les idées de DU BOIS REYMOND, pour lequel seule comptait la pente d'établissement du courant, ne menèrent pas à l'appréciation d'une constante chronologique. Cependant, divers auteurs, expérimentant sur des éléments de vitesse fonctionnelle très différente (pied de l'Anodonte (FICK, 1860), uretère (ENGELMANN, 1870)), constataient l'existence de caractéristiques chronologiques de l'excitabilité, obtenaient « des valeurs présentant une relation saisissante avec le degré de motilité normale ».

Mais, après les recherches préliminaires de HOORWEG et de Georges WEISS qui, à l'aide de techniques appropriées, purent montrer l'influence du facteur temps dans l'excitabilité sur des organes rapides, la question ne devait prendre son complet développement qu'entre les mains de L. LAPICQUE qui, reprenant ces recherches en les étendant et les généralisant, a seul pu montrer que la loi d'excitabilité en fonction du temps pouvait per-

mettre d'apprécier la vitesse fonctionnelle de tout tissu excitable et a permis de façon pratique une telle appréciation grâce à la notion expérimentale de chronaxie. Comme l'écrivait ACHELIS en 1932, « bekanntlich hat LAPICQUE schon vor längerer Zeit die geniale Hypothèse vertreten, dass die chronaxie eines Organs sein physiologisches Zeitmass darstellt... Die vergleichend-physiologische Regel LAPICQUE bewährt sich also recht gut. Sie besagt, dass die physiologische Organisation der verschiedenen untersuchten Nerven usw. auch bei den verschiedensten Tieren

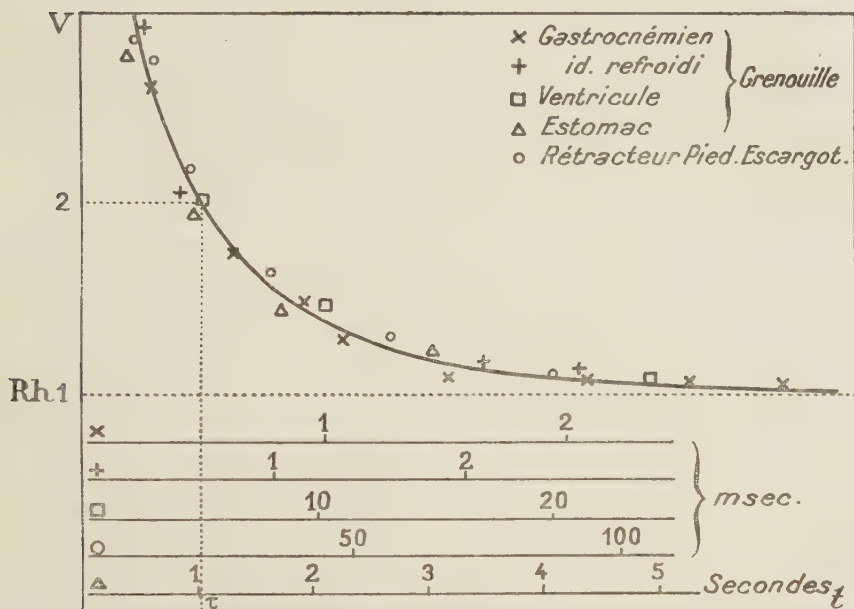


FIG. 17. — Loi d'excitabilité en fonction du temps.
(D'après L. Lapicque).

5 expériences réelles superposées par ajustement
des échelles de durée.

grundsätzlich ähnlich ist, und nur bei dem einen Tier zeitlich gedrängter als bei dem anderen gegeben ist. Eine Zeitlupe würde die Unterschiede zwischen den verschiedenen Tieren zum Verschwinden bringen. Es ist hier nicht der Ort, die grosse allgemein-physiologische Bedeutung dieser Regel zu würdigen... »

Alors que la chronaxie, au sens strict, n'est qu'une mesure particulière du temps physiologique ; au sens large, on peut la considérer précisément comme ce « temps physiologique propre

à chaque cellule et régissant tous ces processus » (L. LAPICQUE).

Nous savons aujourd'hui que pour obtenir le seuil avec l'intensité minima, il existe une durée minima de passage du courant, au-dessous de laquelle on ne peut descendre. Des durées de passage inférieures nécessiteraient pour être efficaces une intensité supérieure, des durées de passage supérieures ne permettent pas d'abaisser davantage l'intensité. Ces résultats sont obtenus soit à l'aide de courant rectangulaire de durée bien déterminée grâce à un rhéotome, soit à l'aide de décharges de condensateurs, la durée de l'onde étant alors proportionnelle à la capacité.

Mais, si la forme de la loi d'excitabilité en fonction du temps de passage du courant est identique pour tous les tissus, sa position dans l'échelle des temps diffère (fig. 17). Le temps minimum signalé plus haut possède une valeur caractéristique de la vitesse fonctionnelle, du « temps physiologique » de l'élément considéré. Ce temps a été appelé par L. LAPICQUE, temps utile, l'intensité correspondante étant la rhéobase.

L'appréciation pratique de ce temps utile étant difficile, en raison de la forme de la courbe, L. LAPICQUE a proposé de prendre comme constante chronologique de l'excitabilité, la durée de passage du courant liminaire d'intensité double de la rhéobase, cette durée étant appelée chronaxie. L'expérience montre que le temps utile vaut environ 10 fois la chronaxie.

La mesure de l'excitabilité d'un élément devient alors une opération simple : 1° mesure de la rhéobase ou usuellement du voltage rhéobasique (courant brusque passant pendant un temps assez long ou décharge d'un condensateur de grande capacité, 6 μ F. par exemple) ; 2° Doublage de la rhéobase et détermination de la durée de passage ou de la capacité liminaire. Après cette opération, il faut toujours s'assurer que la rhéobase est demeurée invariable, sans quoi la mesure n'aurait aucun sens. L'expérience et la théorie ont également donné pour formule de passage, dans le cas de l'emploi de condensateurs, entre la capacité chronaxique Cw , capacité liminaire pour le double de la rhéobase et la chronaxie, τ :

$$\tau = 0,37 RCw$$

R étant la résistance du circuit d'excitation. Pour qu'il ne soit pas nécessaire de mesurer la résistance de la préparation, on

l'élimine grâce à un dispositif de shuntage. La résistance est alors en général $R = 10.000$ ohms, ce qui donne :

$$\tau \text{ (msec.)} = \frac{0,37}{100} Cw \text{ (m}\mu\text{F)}$$

La chronaxie ainsi définie est donc une constante chronologique, qui permet de chiffrer la rapidité fonctionnelle d'un élément. Un élément rapide comme le gastrocnémien de Grenouille aura une chronaxie mesurée en dix-millièmes de secondes, un élément lent (muscle d'Estomac de Grenouille) une chronaxie qui s'évaluera en secondes, un élément encore plus lent (chromatophore de Spirogyre) une chronaxie de quelques dizaines de secondes. La chronaxie est proportionnelle à toutes les autres constantes de temps caractéristiques de la rapidité cellulaire : ainsi il existe un rapport entre la chronaxie d'un muscle et la durée de sa contraction ; à contraction rapide correspond une chronaxie courte, à contraction lente, une chronaxie longue. L. LAPICQUE (1938) a même pu montrer qu'un tel rapport est rigoureusement constant, quand on s'adresse à des muscles de vitesse différente, mais de structure analogue (série des muscles striés des Vertébrés d'une part, des Mollusques de l'autre, etc...). De même, les vitesses très différentes de l'influx nerveux dans les diverses fibres nerveuses sont en rapport avec les chronaxies de ces fibres, si bien que pour L. LAPICQUE, il existerait en quelque sorte une vitesse propre de l'influx nerveux valable pour tous les nerfs, l'influx parcourrait 1 cm. en une chronaxie (1). L'onde d'influx nerveux a également une durée proportionnelle à la chronaxie : sa durée totale est de 6 chronaxies en moyenne, la phase ascendante durant 2 chronaxies.

D'après ce qui précède, une diminution de chronaxie doit traduire une augmentation d'activité de la cellule, une accélération de ses constantes de temps ; au contraire une augmentation de chronaxie serait le signe d'un ralentissement des processus cellulaires. Les recherches de L. et M. LAPICQUE et de leurs collaborateurs, M. NATTAN-LARRIER notamment, sur le muscle strié

(1) Notons que MONNIER et DUBUISSON ont trouvé des valeurs plus faibles sur les nerfs des Crustacés.

principalement, ont montré qu'il en était bien ainsi : toutes les substances qui mettent le muscle en activité (contractions fibrillaires, etc...) diminuent la chronaxie du muscle. Il y a toujours une liaison entre diminution de chronaxie et disposition à la contraction spontanée.

Mais ces substances ont une seconde phase, où la chronaxie augmente et alors la disposition à la contraction cesse. Il y a concordance entre le renversement de l'état fonctionnel et le changement de chronaxie. De plus, toutes les substances qui diminuent la chronaxie augmentent l'imbibition, et celles qui augmentent la chronaxie diminuent l'imbibition. « Or, écrit L. LAPICQUE (1930), il est bien démontré que l'état d'excitation d'un muscle est lié à une augmentation de perméabilité. » Cette notion acquise par l'étude du muscle strié peut être généralisée : les cellules pigmentaires des écailles de Poisson permettent à la fois de mesurer leur chronaxie et d'observer directement l'état de leur protoplasma ; les mêmes poisons qui agissent sur les muscles striés modifient les chronaxies de ces éléments dans le même sens et on voit le protoplasma devenir plus fluide, plus mobile quand la chronaxie est diminuée, plus inerte quand la chronaxie est augmentée (BEAUVALLET, 1934). De même dans le cas des muscles lisses, notamment de l'intestin, une diminution de chronaxie s'accompagne d'une activation de l'organe (activation du péristaltisme, augmentation du tonus), une augmentation de chronaxie d'un ralentissement de l'organe (diminution du péristaltisme et du tonus), comme FLORKIN l'a montré et comme nous l'avons vérifié avec A. et B. CHAUCHARD.

Sur le système nerveux central, l'action des excitants consiste en une diminution de chronaxie, celle des dépresseurs en une augmentation de chronaxie (expériences de A. et B. CHAUCHARD sur l'excitabilité corticale des Mammifères ou l'excitabilité mésentérique des Batraciens, expériences de P. CHAUCHARD et L. LÉGER, etc...).

L. LAPICQUE ayant proposé le nom de gliocinèse pour l'action des poisons qui favorisent l'imbibition, rendent le gliode plus mobile, permettant à sa trame plus relâchée d'absorber plus d'eau et accroissant l'agitation vitale et le nom de gliosclérie pour l'action inverse où le gliode devient plus ferme, plus serré, moins pénétrable à l'eau, nous pourrions dire que la diminution

de chronaxie traduit la gliocinèse, c'est-à-dire l'activation cellulaire et l'augmentation de chronaxie, la gliosclérie, c'est-à-dire le ralentissement cellulaire.

* * *

« La chronaxie est un paramètre protoplasmique valable en tous les points du continuum cellulaire. » Une fibre musculaire, un neurone auront à un instant donné, une chronaxie donnée, et qui sera la même en tous les points du corps cellulaire puisque celui-ci est fonctionnellement un. Ainsi la partie centrale d'un neurone, les dendrites ou les terminaisons nerveuses de l'extrémité de l'axone possèdent la même chronaxie. Ceci qui avait été mis en doute (DAVIS et FORBES) vient d'être à nouveau vérifié sur les terminaisons nerveuses du couturier par LAPICQUE et PÉZARD. Il n'est pas possible qu'un agent quelconque introduit dans la circulation et parvenant donc également en tous les points du neurone puisse n'en modifier qu'une portion. Tout autre sera le cas d'une action locale (action de toxique, effet thermique, lésion, etc.) : alors, la chronaxie que nous mesurerons ne sera plus la vraie chronaxie cellulaire générale, mais une chronaxie propre au point lésé. La chronaxie caractérise l'état local au niveau de la cathode (CARDOT et LAUGIER). Mais dans les conditions normales, cette chronaxie locale est identique à celle des autres régions de la cellule.

* * *

Comment expliquer que l'étude de l'excitabilité puisse nous amener à la mesure d'une constante de temps cellulaire ? On sait qu'exciter une cellule consiste à supprimer la polarisation superficielle normale, à dépolariser la cellule au point excité. La loi d'excitation devrait donc être représentée par la formule de NERNST relative aux polarisations de membrane :

$$i = \frac{K}{\sqrt{t}} \quad \text{où } K \text{ est une constante,}$$

i l'intensité du courant et
t la durée de passage de ce courant.

Cette formule rend bien compte, en première approximation, des phénomènes : plus l'intensité du courant stimulant est petite, et

plus il faut le faire durer pour obtenir une dépolarisation suffisante pour exciter la cellule. Mais pour les temps longs, la formule ne s'applique plus; $K/\sqrt{t}$ décroît indéfiniment, quand t augmente. On pourrait donc à la limite obtenir l'excitation avec un courant infiniment peu intense prolongé indéfiniment. Il n'y aurait, d'après la loi de NERNST, ni rhéobase, ni chronaxie (fig. 18). C'est que tout ne se passe pas sur la matière vivante

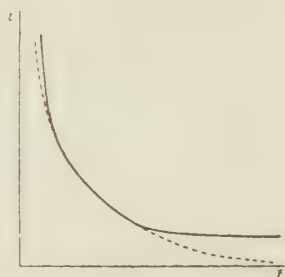


FIG. 18. — Loi de Nernst (en pointillé) et loi expérimentale (en trait plein).

comme sur un modèle inerte : il existe un « phénomène antagoniste » spécial qui s'oppose au jeu de la polarisation, et qui par cela même conditionne l'existence et de la rhéobase et de la chronaxie. « Il doit s'agir, pour L. LAPICQUE, de la tendance à se repolariser de la matière vivante. » A partir d'une certaine durée du courant excitant, l'action dépolarisante est compensée par la repolarisation spontanée de la cellule. Elle ne peut donc plus augmenter, et on aura beau prolonger le courant, si on n'avait pas atteint la dépolarisation suffisante pour produire l'excitation, on ne l'atteindra jamais. Le moment où cet équilibre se produit dépend de la vitesse de repolarisation, or celle-ci est un processus cellulaire fonction de l'activité fonctionnelle de la cellule. Un élément lent se repolarisera plus lentement qu'un élément rapide. La rhéobase sera donc bien atteinte pour des durées d'autant plus faibles que l'élément considéré sera plus rapide ; la constante chronologique de l'excitabilité est bien en rapport avec l'activité fonctionnelle.

* * *

S'il y a une durée optima pour la stimulation artificielle des cellules, on peut se demander s'il n'en est pas de même dans la

stimulation d'un élément par son nerf, en un mot s'il n'existe pas des facteurs chronologiques de la transmission. Déjà CARLSON avait établi que les muscles qui se contractent lentement sont innervés par des nerfs qui conduisent lentement.

L'onde de négativité électrique qui constitue l'influx nerveux présente une phase de croissance progressive, un maximum et une phase de décroissance graduelle. On peut obtenir une onde de forme analogue en se servant du dispositif du « double condensateur » (L. LAPICQUE, 1908). Si nous étudions la loi d'excitation avec une telle onde excitante, c'est-à-dire comment varie le voltage liminaire quand on augmente la capacité des deux condensateurs, ce qui augmente la durée de l'onde et diminue la pente d'établissement, on obtient une loi différente de la loi habituelle. La première partie de la courbe est identique à ce qu'elle était précédemment (augmentation de l'efficacité par accroissement

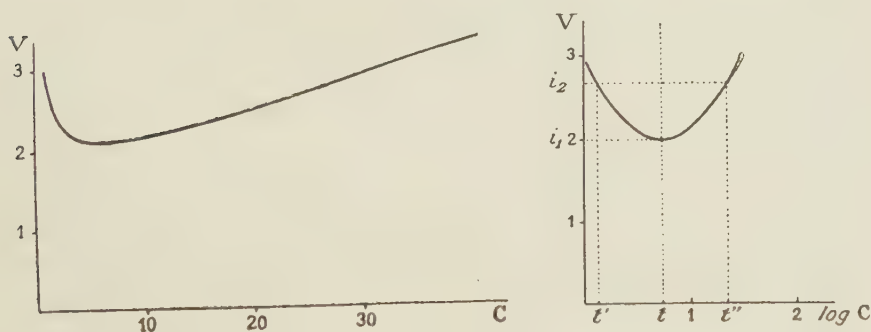


FIG. 19. — Loi d'excitation par décharge de double condensateur.

Avec l'intensité i_1 , l'efficacité est obtenue seulement pour t ,
avec l'intensité i_2 , on aura l'efficacité de t' en t'' .

de la durée), mais le temps utile correspond à un maximum d'efficacité, le voltage liminaire y est minimum. Pour des capacités, c'est-à-dire des temps plus grands, il faut augmenter l'intensité pour avoir le seuil : il s'agit alors d'un autre phénomène sur lequel nous n'insisterons pas : la diminution de l'efficacité par le ralentissement de l'établissement du courant (fig. 19).

Donc avec une telle forme d'onde, le temps utile n'est plus seulement la durée de passage minima qui fournit le voltage liminaire le plus petit, c'est la seule durée de passage qui permette ce voltage. Une onde d'intensité voisine de la rhéobase ne sera effi-

cace que si elle possède une durée optima voisine du temps utile.

Pour que l'onde d'influx qui possède une intensité invariable (loi du tout ou rien) très vraisemblablement voisine de l'intensité rhéobasique puisse exercer une action sur un autre élément (neurone ou fibre musculaire), il faudra qu'elle possède une durée voisine de la durée optima de cet élément. Autrement dit les deux éléments en présence devraient posséder des caractères chronologiques voisins, avoir des chronaxies voisines. C'est là, la loi de l'isochronisme de L. LAPICQUE.

Ce phénomène doit être rattaché à la grande classe des phénomènes de résonance, dont il est une variante dans le cas d'onde totalement amortie. MONNIER lui a donné le nom de phénomène de pararésonance.

Dès lors, quand en présence de deux éléments entre lesquels se transmet l'excitation, nous pourrions démontrer que ces éléments sont isochrones, nous aurons par là-même démontré que l'influx nerveux *peut* se transmettre entre ces deux éléments à la façon d'un stimulus électrique, si, bien entendu, les conditions d'intensité, qu'on ne saurait négliger, sont satisfaites (1).

La considération de l'ensemble des transmissions montre qu'au point de vue excitabilité il en existe deux grands types : les unes répondent à l'excitation unique, c'est-à-dire qu'un seul stimulus porté en amont provoque la réponse de l'élément d'aboutissement, les autres au contraire ne répondent pas pratiquement à l'excitation unique. L'expérience montre, nous allons le voir rapidement, que les premières sont des transmissions entre éléments isochrones les autres des transmissions entre éléments

(1) Comme le précise L. LAPICQUE (1937), à la suite des objections de HILL, l'isochronisme sera la condition du passage seulement si l'intensité de l'influx « est juste égale ou à peine supérieure à la rhéobase du 2^e élément » (voir fig. 16). La curarisation peut se produire ou disparaître aussi bien par un changement d'amplitude que par un changement de durée. Mais, « ceci n'enlève rien à l'importance de la durée qui pratiquement est prédominante... Le fait que l'hétérochronisme entraîne la curarisation montre que la condition postulée est réalisée ; suivant qu'elle le sera plus ou moins exactement, la marge d'hétérochronisme compatible avec la transmission sera plus ou moins grande ».

Notons encore avec L. LAPICQUE que si la théorie électrique de la transmission permet de comprendre la nécessité de l'isochronisme, celle-ci est un « fait d'expérience » à « réalité scientifique autonome indépendant de toute théorie », dont toute théorie de la transmission doit rendre compte.

hétérochrones. La nécessité de l'isochronisme pour la transmission d'une onde d'influx unique, n'est donc pas une simple nécessité théorique, conséquence des lois d'excitabilité des tissus, mais repose également sur les constatations expérimentales.

* * *

En ce qui concerne le nerf moteur et le muscle strié, l'existence d'un accord de chronaxie entre les deux éléments a été démontrée depuis longtemps par L. LAPICQUE. Mais des résultats contradictoires obtenus surtout par l'école de Cambridge, ont nécessité la réalisation de nombreuses expériences. Les mesures directes montrent bien des chronaxies voisines pour le nerf et pour le muscle, mais, en ce qui concerne ce dernier, il faut être sûr qu'on n'a pas affaire ainsi aux terminaisons nerveuses intramusculaires. L'utilisation de la partie aneurale du muscle couturier a montré qu'il en était bien ainsi, à condition d'utiliser des électrodes stigmatiques qui n'introduisent pas d'erreur dans les résultats (1).

D'autre part l'analyse de l'action du curare qui supprime l'excitabilité indirecte (Cl. BERNARD) a montré à L. LAPICQUE que ce corps agissait sur le muscle lui-même dont il augmentait la chronaxie. Quand celle-ci a, à peu près, doublé, la transmission de l'influx nerveux n'est plus possible, il y a disjonction chronaxique due à l'hétérochronisme. La chronaxie du muscle curarisé n'est pas la chronaxie musculaire normale, c'est une chronaxie anormale dont la valeur dépend de la dose du toxique.

Parmi les nombreux agents curarisants étudiés, on en connaît trois types :

1° Ceux qui augmentent la chronaxie du muscle, sans toucher à celle du nerf, comme le curare ou la spartéine.

2° Ceux qui diminuent la chronaxie du muscle seul. Dans ce cas la curarisation est obtenue quand la chronaxie diminue au delà de la moitié de sa valeur normale. C'est le cas de très nombreux agents : vératrine, nicotine, acétylcholine, adrénaline, etc.

(1) Voir L. LAPICQUE, *J. Physiol.*, 73, 189 et 219, 1931 ; *ibid.*, 76, 1 et 261, 1932 ; BENOIT (P. H.), *Arch. Int. Physiol.*, 37, 329, 1934.

Mais à cette phase fait suite une seconde phase, où la chronaxie augmente, reprend la valeur normale, puis la dépasse comme dans le cas de la première catégorie. Parallèlement l'excitabilité indirecte se rétablit transitoirement, puis disparaît à nouveau.

3° Ceux qui, sans toucher à la chronaxie musculaire, diminuent la chronaxie nerveuse : la strychnine.

Entre ces divers types de corps, on peut réaliser des expériences d'antagonisme direct (deux poisons agissant en sens inverse sur le même élément) ou indirect (poisons agissant l'un sur le muscle, l'autre sur le nerf), qui confirment la nécessité de l'isochronisme pour la transmission entre les deux éléments.

Dans le cas des centres nerveux, c'est également l'isochronisme qui règle la transmission. Ainsi il y a isochronisme entre les neurones centraux corticaux et les neurones périphériques (A. et B. CHAUCHARD). Le réflexe médullaire de flexion ou d'extension d'un membre répond à l'excitation unique chez l'animal normal. Après séparation de la moelle et des centres supérieurs ou destruction de ceux-ci, l'excitation unique devient en général inefficace, tout au moins chez les Vertébrés inférieurs. L. LAPICQUE a admis qu'il existait dans le trajet du réflexe un neurone intermédiaire dont la chronaxie est bien plus élevée que celle des neurones périphériques, en l'absence des centres. C'est à cet hétérochronisme que serait due l'inefficacité de l'excitation unique. Des expériences diverses, notamment les expériences pharmacologiques de H. MAZOUÉ, ont montré qu'il en était bien ainsi.

Les centres établissent normalement (subordination) une différence chronaxique entre les antagonistes : l'aiguillage de l'influx pourra ainsi se faire suivant les chronaxies. Certains agents (strychnine notamment : BREMER et RIJLAND) qui égalisent les chronaxies amènent l'ouverture de toutes les voies, des manifestations de rigidité.

En dehors du réflexe médullaire de l'animal spinal, ou des réflexes respiratoires, c'est surtout dans le domaine de la vie de nutrition que se rencontrent les nerfs qui ne répondent pas à un stimulus isolé (nerfs effecteurs et inhibiteurs des muscles lisses, des glandes et du cœur). Il n'est pas possible dans tous les cas

de mesurer la chronaxie de l'organe d'aboutissement, par exemple dans le cas des glandes, mais toujours quand cette mesure est possible, on constate un hétérochronisme marqué entre nerf et organe : ainsi la chronaxie de la rate est de 1,5 sec. alors que le nerf splénique a une chronaxie de quelques milli-secondes (A. et B. CHAUCHARD, 1926).

Si de tels systèmes hétérochrones ne répondent pas à l'excitation unique, ils réagissent si on envoie une salve d'excitations : nous avons affaire à un appareil itératif (L. LAPICQUE). Dans le cas des nerfs itératifs, l'intensité nécessaire pour obtenir le seuil n'est plus fonction seulement de la durée des stimuli, mais elle dépend de la fréquence des excitations (ou de son inverse l'inter-

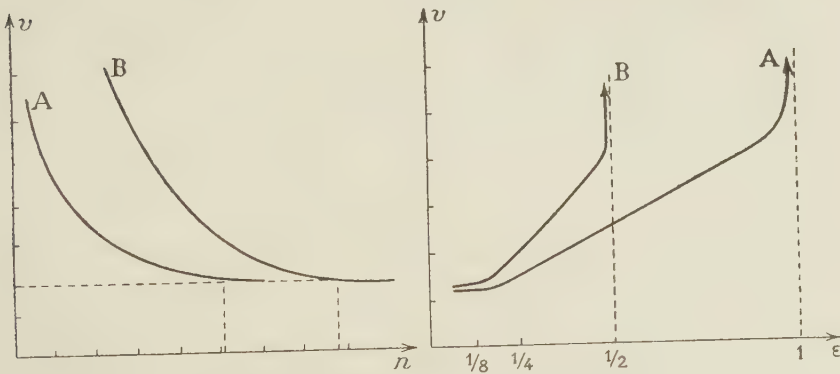


FIG. 20. — Loi des nombres (à gauche) et loi des intervalles (à droite).
B est un système plus itératif que A.

valle ϵ des excitations) et du nombre n des excitations. La loi de variation de l'intensité liminaire en fonction de la durée des stimuli est identique à la loi obtenue sur les systèmes qui répondent à l'excitation unique, on peut déterminer une chronaxie.

Comme le montre la figure 20, le voltage liminaire décroît quand le nombre des excitations augmente jusqu'à un certain minimum auquel il se maintient. Il décroît également quand la fréquence augmente ou que l'intervalle diminue. Ces deux lois (loi des nombres et lois des intervalles) qui sont les « lois de sommation » nous montrent donc une économie de voltage due à la sommation. Le nombre minimum capable de donner le voltage minimum est caractéristique, mais il se produit à chaque fré-

quence pour un nombre différent : pour des excitations fréquentes, à intervalle petit, il faut beaucoup d'excitations pour obtenir ce minimum ; avec des excitations espacées, à grand intervalle, il faudra au contraire bien moins d'excitations. Ce qui est constant, c'est le temps total de la sommation, le produit $n\tau$, correspondant à ce minimum de voltage. Ce temps pendant lequel il faut sommer les excitations pour obtenir le seuil avec le minimum de voltage peut être apprécié directement, indépendamment des lois précédentes, de même que la chronaxie se détermine sans tracer toute la loi d'excitation. C'est le « temps de sommation » : il constitue la seconde constante de l'excitabilité itérative, la chronaxie en étant la première.

Tous les systèmes itératifs ne le sont pas au même degré : l'importance de l'itération est rendue manifeste par la pente des lois de sommation : il faut davantage augmenter l'intensité quand on augmente l'intervalle des excitations ou qu'on diminue leur nombre, si le système est plus itératif. Mais surtout le temps de sommation est d'autant plus élevé que le système est plus itératif.

Les lois de sommation, le temps de sommation caractérisent la transmission entre nerf et organe d'aboutissement, tandis que la chronaxie caractérise comme d'habitude le nerf lui-même. Ainsi, on obtient les mêmes lois de sommation en envoyant les stimuli en deux points différents du nerf (A. et B. CHAUCHARD, 1925 b), le temps de sommation n'est pas modifié par les actions localisées à la cathode qui n'altèrent que la chronaxie, mais il varie quand on agit uniquement sur l'organe d'aboutissement.

Si la chronaxie est la constante chronologique du nerf, à quoi correspond le temps de sommation et comment des influx trop brefs par rapport à la chronaxie de l'organe, des influx hétérochrones, donc inefficaces, peuvent-ils en se sommant devenir efficaces ?

C'est l'étude de l'addition latente de Ch. Richet, dont A. et B. CHAUCHARD ont repris l'étude en 1925 qui a permis à L. LAPICQUE de pousser plus loin la théorie du fonctionnement itératif. Quand on stimule un muscle lent à grande chronaxie par un stimulus très bref par rapport à la chronaxie, il est un autre moyen d'augmenter l'efficacité, de diminuer le voltage liminaire, que l'allongement du stimulus : c'est de réitérer les stimuli. L'étude

du phénomène conduit à l'établissement de lois de sommation analogues à celles des systèmes itératifs : la seule différence est qu'ici nous pouvons élever à volonté l'intensité, et le stimulus isolé est efficace, tandis que dans le cas des nerfs itératifs, le stimulus isolé était inefficace. C'est que dans ce dernier cas, l'organe est atteint par l'intermédiaire de son nerf : ce sont les influx nerveux successifs qui additionnent leurs effets. Nous ne sommes donc pas maîtres de l'intensité du stimulus puisque l'intensité de l'influx est invariable (loi du tout ou rien). Comment se fait-il alors que dans une certaine limite, on puisse quand même compenser la diminution d'efficacité due à la diminution du nombre de stimuli ou à l'augmentation de leur intervalle, en augmentant l'intensité de ces stimuli, si cette augmentation ne retentit pas sur celle de l'influx nerveux, c'est que vraisemblablement en augmentant l'intensité du stimulus, on stimule des fibres de plus en plus nombreuses du nerf (SCHRIEVER, L. LAPICQUE, 1936 *a*), ce qui augmente l'efficacité vis-à-vis de l'organe d'aboutissement. Mais une fois toutes les fibres excitées, l'augmentation d'intensité du stimulus sera sans effet.

Ce qui conditionne la valeur de l'économie de sommation dans l'addition latente, c'est le degré d'hétérochronisme entre le stimulus et l'organe. Pour des stimuli de durée voisine du temps utile ou même de la chronaxie de l'organe, il y aura peu d'économie de sommation, l'addition latente sera peu marquée. Elle sera de plus en plus forte pour des stimuli de plus en plus brefs par rapport à la chronaxie.

On s'est jusqu'ici dans le cas de l'addition latente surtout occupé des lois d'intervalle et accessoirement des lois de nombre. Mais on peut aussi déterminer un temps de sommation comme sur les nerfs itératifs. C'est ce que nous avons fait avec la collaboration de J. CHAUCHARD.

Le temps de sommation est d'autant plus grand que l'hétérochronisme entre stimulus et organe est plus considérable. Deux moyens permettent de faire varier ce temps de sommation : tout d'abord agir sur la durée du stimulus. Quand celle-ci diminue le temps de sommation diminue. Ainsi sur un anneau d'estomac de grenouille, dont la chronaxie était de 2 secondes, en employant comme stimuli des décharges de condensateur, avec une capacité de 6 μ F., le temps de sommation était de 6 secondes, et avec

une capacité de 0,5 μ F. de 15 sec. Dans une autre expérience où la chronaxie était de 3,5 sec. on trouvait pour 6 μ F. un temps de sommation de 8 sec., pour 1 μ F. de 15 sec. et pour 0,1 μ F. de 30 sec. environ.

Mais le temps de sommation de l'addition latente diminue également quand on diminue la chronaxie de l'organe, soit qu'on étudie le temps de sommation pour un stimulus donné, d'organes à chronaxie différente, soit plus simplement qu'on modifie la chronaxie de l'organe utilisé par action pharmacodynamique. Sur un anneau d'estomac, de chronaxie 0,5 sec. on avait pour un stimulus de 0,5 μ F., un temps de sommation de 6 secondes ; après action de sulfate d'atropine qui fit monter la chronaxie, à 1 seconde, le temps de sommation sous l'action du même stimulus passa à 15 secondes. Dans une autre expérience la chronaxie normale étant de 1,5 sec. et le temps de sommation de 9 sec. pour une capacité de 0,5 μ F., on obtint après ergotamine une chronaxie de 1 sec. et un temps de sommation de 6 sec.

C'est donc bien à l'hétérochronisme existant entre nerf et organe qu'il faut attribuer les lois de sommation des systèmes itératifs, et notamment le temps de sommation. Un temps de sommation élevé sera le signe d'un système très hétérochrone, un temps de sommation bas d'un système peu hétérochrone. Pour des chronaxies nerveuses assez voisines (1 à 2 msec.), on détermine sur les fibres vagues intestinales un temps de sommation (6 sec.) deux fois plus grand que sur les fibres vagues cardiaques. Or le myocarde possède une chronaxie plus petite que le muscle intestinal.

Mais comme la chronaxie du nerf est ici faible vis-à-vis de celle de l'organe, les variations de chronaxie du nerf n'interviennent pratiquement pas sur les valeurs du temps de sommation. Celui-ci sera donc lié essentiellement aux variations d'excitabilité de l'organe d'aboutissement.

L'étude de l'excitabilité de nombreux systèmes itératifs et de ses variations sous l'effet des agents pharmacologiques (adrénaline, atropine, acétylcholine, yohimbine principalement) a montré à A. et B. CHAUCHARD et à nous-mêmes que ces corps exerçaient avant tout une action périphérique sur l'excitabilité de l'organe. Activations et inhibitions ne s'exercent pas par l'intermédiaire des nerfs correspondants, mais directement sur

l'organe, dont la chronaxie est diminuée dans le premier cas, augmentée dans l'autre. Mais à l'inverse de ce qui se passait pour les systèmes isochrones, où diminueurs comme augmentateurs de chronaxie avaient une action bloquante sur la transmission, ici il n'y a pas blocage, mais variations de sens inverse du temps de sommation.

Tout ce qui diminue la chronaxie de l'organe, diminue l'hétérochronisme entre organe et nerf effecteur, diminue donc le temps de sommation. On peut dire alors en quelque sorte que l'action du nerf est facilitée. Tout ce qui augmente la chronaxie, donc l'hétérochronisme, par contre augmente le temps de sommation. L'action du nerf est entravée. Avec des doses plus considérables des corps précédents, on se rapproche dans le cas des diminueurs de chronaxie, des conditions d'efficacité de l'excitation unique, par diminution graduelle du temps de sommation. Mais on est en général gêné de ce côté par l'apparition d'une activité spontanée de la cellule innervée (contraction, sécrétion, etc...) qui empêche toute mesure. Dans le cas des augmentateurs de chronaxie, le temps de sommation augmente de plus en plus et l'excitation itérative finit par devenir inefficace. Le cas de la rate est particulièrement intéressant, car on peut suivre parallèlement les variations du temps de sommation sur le nerf et de la chronaxie de l'organe, ce qui constitue une démonstration suggestive du rôle de l'hétérochronisme dans la sommation.

Tous ces résultats étaient relatifs aux nerfs effecteurs, et nous voyons que tout se passe bien comme le prévoit la théorie des nerfs itératifs. Le cas des nerfs inhibiteurs est plus complexe. Ces nerfs, dont le type est le sympathique intestinal (1), ont bien un fonctionnement itératif, une chronaxie, un temps de sommation. L'hétérochronisme avec l'organe d'aboutissement est du même ordre que pour les nerfs effecteurs. Or, on constate que les diminueurs de chronaxie, bien que diminuant l'hétérochronisme entre nerf et organe, augmentent le temps de sommation, les augmentateurs de chronaxie au contraire diminuent ce temps de sommation. Les agents activateurs favorisaient le nerf effec-

(1) Voir plus loin (page 90) ce qui concerne le cœur. Du point de vue chronaxique, le pneumogastrique cardiaque se comporte comme les nerfs effecteurs et le sympathique cardiaque comme les nerfs inhibiteurs, phénomène curieux non encore totalement éclairci.

teur, ils défavorisent en même temps le nerf inhibiteur. Les agents inhibiteurs favorisent le nerf inhibiteur et défavorisent le nerf effecteur.

Tout se passe donc dans le cas des nerfs inhibiteurs à l'inverse des nerfs effecteurs : ici c'est l'augmentation d'hétérochronisme qui favorise l'action du nerf. Mais aussi ces nerfs ont une action toute spéciale : ils ne sont pas analogues aux nerfs moteurs de la vie de relation comme les nerfs effecteurs, puisqu'ils sont destinés non point à transmettre une excitation, mais à une action négative. Nous verrons d'ailleurs que ce phénomène est aujourd'hui facile à interpréter et qu'on peut comprendre comment une telle action négative peut cependant suivre, au signe près, les lois de l'addition latente.

Notons que si la chronaxie de l'organe n'est pas accessible directement, comme c'est le cas pour la glande, les variations du temps de sommation sur les nerfs effecteurs pourront nous renseigner sur celles de la chronaxie de l'organe.

L. LAPICQUE (1925) a pu établir une théorie de l'addition latente qui s'applique aux nerfs itératifs : les choses se passent comme si chaque stimulus ou chaque influx, laissait à son point d'aboutissement périphérique un certain quantum d'excitation, qui se dissipe exponentiellement avec le temps et auquel viennent s'ajouter les quanta fournis par les excitations suivantes. Tous les reliquats d'excitation s'additionnent et quand la somme atteinte est suffisante, la réponse se produit du côté de l'organe. Cette théorie se raccorde directement à la théorie générale de l'excitation basée sur les phénomènes de dépolarisation et leur antagoniste, la repolarisation de la cellule vivante.

Que se cache-t-il sous l'expression « quantum d'excitation » ? Ici l'addition latente n'est pas absolument comparable aux systèmes itératifs. Il s'agit de processus de nature différente répondant aux mêmes lois physiques de variation. La nature de ce qui se somme n'est pas bien définie dans le cas de l'addition latente. Nous sommes conduits à admettre, d'après L. et M. LAPICQUE, (1936 a) qu'un processus intermédiaire entre le processus primaire de l'excitation et la contraction (processus colloïdal ou chimique), « déclenché par le stimulus bref sous-liminaire se développe suivant un décours chronologique particulier sans atteindre le seuil de la contraction s'il reste isolé, mais peut arriver à ce seuil,

quand son résidu s'additionne avec l'effet de nouveaux stimuli ».

Pour les systèmes itératifs, sauf peut-être le cas du réflexe médullaire itératif, il semble bien établi que ce sont précisément des quanta de substance chimique libérés par chaque influx.

On voit ainsi que la conception d'une substance chimique nécessaire dans le mécanisme de la transmission paraît tout à fait probable pour les systèmes hétérochrones d'après les lois mêmes d'excitabilité des nerfs itératifs.

Mais quel est le mécanisme d'action de ce médiateur chimique ? Comment est obtenue l'efficacité des stimuli réitérés ? On pourrait penser que, quand la substance a été produite en quantité suffisante, elle exerce une action excitante de même genre que celle de l'influx des systèmes isochrones. Nous allons voir que les phénomènes sont plus complexes et qu'ici encore les questions d'excitabilité interviennent.

Nous avons vu que de nombreuses substances agissent sur les muscles lisses ou les cellules glandulaires, les unes diminuant la chronaxie, c'est-à-dire suivant la loi habituelle, activant l'organe, les autres augmentant la chronaxie, c'est-à-dire ralentissant l'organe. Or, parmi ces substances se trouvent précisément les substances médiatrices, adrénaline ou acétylcholine (H. FRÉDÉRICQ, FLORKIN, nous-mêmes) ; et cela non seulement quand ces substances sont injectées dans l'organisme, mais également quand elles sont produites par la stimulation du nerf lui-même. La faradisation d'un nerf de la vie de nutrition — et également celle du pneumogastrique centripète — modifie toujours la chronaxie de l'organe innervé. Nous avons constaté que parallèlement à cette variation de chronaxie, il y a bien comme toujours variation du temps de sommation. Tout ceci confirme indirectement l'existence de l'intermédiaire chimique.

Dans le cas des nerfs effecteurs (nerfs sécréteurs salivaires, nerf splénique, nerf pneumogastrique intestinal, etc...) que l'intermédiaire soit l'acétylcholine ou l'adrénaline, il diminue la chronaxie de l'organe. Le nerf effecteur est donc, avant tout, un nerf activateur : chaque influx libère un quantum d'une substance qui abaissant la chronaxie de l'organe, active cet organe. Ainsi s'explique l'action facilitante des effets du nerf constatée avec d'autres diminueurs de chronaxie ou une faradisation préalable du nerf : si la chronaxie de l'organe est déjà diminuée, il

faudra moins de quanta d'intermédiaire chimique activateur, puisque cet intermédiaire agit en diminuant la chronaxie. Inversement, si la chronaxie est augmentée par une substance inhibitrice ou la faradisation du nerf inhibiteur, il faudra plus de quanta d'intermédiaire chimique effecteur.

L'intermédiaire chimique des nerfs inhibiteurs (en prenant pour type le sympathique intestinal) au contraire augmente la chronaxie de l'organe. Le nerf inhibiteur est un nerf frénateur : chaque influx libère un quantum d'une substance qui augmentant la chronaxie de l'organe, inhibe cet organe, le ralentit. Ainsi s'explique que l'action facilitante soit exercée non pas par les corps qui diminuent l'hétérochronisme comme le voudrait la théorie des nerfs itératifs, mais par ceux qui ont une action analogue à celle de l'intermédiaire chimique. Les diminueurs de chronaxie ou la faradisation du nerf effecteur entraveront l'action du nerf inhibiteur, bien que diminuant l'hétérochronisme, parce que leur action est antagoniste de celle du médiateur.

Sans insister sur cette théorie personnelle que nous justifierons ailleurs, rappelons que dans le cas du cœur, la diminution de chronaxie est provoquée par le pneumogastrique et l'augmentation par le sympathique : l'action du pneumogastrique cardiaque se rapproche donc, au point de vue chronaxique, de celle des nerfs activateurs et celle du sympathique de celle des nerfs inhibiteurs. Ce fait curieux paraît en rapport avec la complexité du myocarde : alors que dans le cas de l'intestin, l'automatisme est sous la dépendance d'une régulation nerveuse et est une conséquence directe de l'activité cellulaire, une diminution de chronaxie correspondant alors à une augmentation du péristaltisme, dans le cas du cœur, la rythmicité n'est pas sous la dépendance de l'activité fonctionnelle des éléments myocardiques. Nous avons montré (P. CHAUCHARD, 1938, *c, d, e*) qu'une accélération du rythme qui peut être obtenue tant avec des augmentateurs qu'avec des diminueurs de chronaxie (H. FREDERICQ) est reliée à l'écartement des chronaxies des deux parties fonctionnelles du myocarde (1) (tissu de conduction et myocarde proprement

(1) Il resterait à déterminer l'importance exacte de ce phénomène. D'après MONNIER, les variations de polarisation du myocarde (GASKELL), joueraient un grand rôle dans cette question. Nous nous proposons de discuter ce point dans notre travail ultérieur.

dit). Inversement le ralentissement est relié au rapprochement de ces chronaxies.

En conclusion, les études d'excitabilité nous montrent que si dans les systèmes isochrones, il existe vraiment une transmission nerveuse, qui s'explique par des phénomènes physiques, dans le cas des systèmes hétérochrones il n'existe pas à proprement parler de transmission, mais une régulation nerveuse de l'organe d'aboutissement, certains nerfs activant, d'autres ralentissant l'activité fonctionnelle cellulaire de cet organe. Ce mode d'action s'effectue par l'intermédiaire de substances chimiques.

Mais si le cas des nerfs inhibiteurs paraît bien spécial, celui des nerfs activateurs se rattache au cas des nerfs effecteurs ordinaires. La théorie physique de leur fonctionnement dérive de la théorie générale de l'excitation. D'autre part, après faradisation du nerf, l'intermédiaire chimique en excès permet une diminution du temps de sommation par diminution de l'hétérochronisme entre nerf et organe. Le système se rapproche donc des systèmes isochrones et on pourrait envisager le cas limite où un influx pourrait devenir physiquement efficace. Les systèmes isochrones pourraient être envisagés comme une spécialisation du cas des nerfs activateurs de la vie de nutrition, où l'accord chronaxique n'est plus l'aboutissant de processus de sommation chimique, mais est réalisé en permanence, l'élément d'aboutissement étant maintenu constamment prêt à fonctionner, apte à recevoir l'influx.

Une première confirmation de cette hypothèse nous est donnée par le fait qu'après section de son nerf le muscle strié dégénère, c'est-à-dire perd ses caractéristiques de grande rapidité, augmente de chronaxie et devient par conséquent un organe lent, comme si c'était l'action trophique du nerf qui maintenait l'isochronisme. D'autre part, certains nerfs de la vie de nutrition permettent d'établir la transition entre nerfs effecteurs hétérochrones à transmission chimique et nerfs isochrones à transmission physique : les nerfs parasympathiques de la vessie et de l'œil répondent à l'excitation unique (A. et B. CHAUCHARD et leurs collaborateurs) : ils sont à peu près isochrones à l'organe effecteur. Or, ces nerfs sont des nerfs cholinergiques et leur faradisation, tout au moins pour la vessie, agit sur la chronaxie de l'organe (H. FRÉDÉRICQ). Mieux, d'autres nerfs (sympathique irido-

dilatateur ou moteur de la membrane nictitante, sympathique vésical) peuvent suivant les circonstances (anesthésiques, actions pharmacologiques), répondre soit à l'excitation unique, soit seulement à des excitations réitérées. Il est justement remarquable que c'est sur la vessie et la membrane nictitante qu'ont été constaté les cas où le domaine de la transmission physique paraît se superposer à celui de la transmission chimique. Il s'agit là de muscles lisses dont la chronaxie est relativement basse et plus voisine de celle de leurs nerfs.



CHAPITRE II

L'excitabilité des fibres préganglionnaires et postganglionnaires sympathiques et parasympathiques.

Nos recherches ont porté principalement sur le ganglion cervical supérieur chez le Lapin. Deux avantages principaux dictaient le choix de ce ganglion : tout d'abord sa situation qui en rend l'accès relativement aisé, d'autre part et surtout le fait qu'il est le centre de relais de toutes les fibres sympathiques céphaliques. On a donc affaire en amont uniquement à des fibres préganglionnaires, uniquement en aval à des fibres postganglionnaires. Il n'y a pas comme pour la plupart des autres ganglions mélange de fibres pré et postganglionnaires. Quant au choix de l'animal, le Lapin est le sujet classique pour les études sur le sympathique cervical depuis Claude BERNARD, il présente l'avantage d'un cordon sympathique bien distinct du vague sur tout son trajet, alors que chez le chien les deux cordons sont confondus jusque vers la base du ganglion cervical supérieur. Les deux nerfs sont également distincts chez le Chat, mais celui-ci, vu son émotivité, est un animal d'expérience moins commode que le Lapin. Avec ce dernier animal, qui est très peu sensible il n'est pas besoin d'une anesthésie profonde. Sitôt l'animal attaché, le dos sur la table d'opération, il est comme inhibé et ne se défend que peu : il suffit d'une légère anesthésie à l'éther au cours de l'intervention opératoire. Par la suite, on peut supprimer tout anesthésique et l'expérience se poursuit de longues heures sans que l'animal manifeste aucunement, alors qu'il sait très bien montrer par ses cris et son agitation quand il souffre. De plus, l'expérience terminée, avec une asepsie très grossière (simple lavage à l'alcool) on peut fermer le champ opératoire et l'animal survit sans nécessiter de soins spéciaux. Quelques minutes après

avoir quitté la table d'opération, l'animal se met à manger avec avidité, preuve qu'il n'a pas beaucoup pâti de l'opération. On peut ainsi se servir à diverses reprises du même animal, notamment pour utiliser le second cordon sympathique cervical. Si on reprend l'animal dans les jours qui suivent, il y a rarement de la suppuration, mais un peu d'œdème qui rend la dissection plus difficile. Avec le temps, la cicatrisation est extrêmement rapide et il est parfois difficile de reconnaître ainsi un Lapin opéré. Le Lapin est donc un animal particulièrement précieux pour les études de dégénérescence. Le Chat au contraire n'est pas un animal commode à manipuler, il nécessite une bonne anesthésie, à laquelle il est particulièrement sensible, faisant facilement des syncopes mortelles. Une opération sera donc chez lui assez choquante et il y aura des suites opératoires auxquelles l'animal sera particulièrement sensible.

Le Lapin est un des rares Mammifères d'assez grande taille, sur lequel on pourrait expérimenter même en dehors de toute bonne organisation.

Nous avons réalisé une soixantaine d'expériences sur le sympathique cervical du Lapin. Les fibres étudiées étaient, le plus souvent, les fibres iridodilatatrices, le seuil consistant en une dilatation pupillaire juste perceptible à l'œil nu, mais dont on distinguait nettement la progression et la régression, ce qui est plus aisé quand le Lapin a l'œil clair. Accessoirement, nous nous sommes adressé aux fibres vasoconstrictrices de l'oreille : une vasoconstriction liminaire amincissant les fines ramifications vasculaires est visible également à l'œil nu, en regardant l'oreille (sur un Lapin de pelage clair), par transparence.

Par une incision cervicale médiane, le sympathique était dégagé à la partie moyenne du cou pour l'étude des fibres préganglionnaires. Pour atteindre le ganglion, on suivait le nerf de proche en proche sans l'isoler sur tout son trajet, ce petit cordon nerveux étant très fragile et facilement rendu inexcitable par une dissection brutale. Les diverses fibres qui le constituent sont d'ailleurs inégalement sensibles, sans doute en raison de leur position dans le nerf : nous avons remarqué que les fibres iridodilatatrices devenaient plus facilement inexcitables que les fibres vasoconstrictrices. Au niveau du ganglion surtout, il importe d'être très prudent, pour ne pas arracher les fins vaisseaux qui ali-

mentent l'organe, ou les fines ramifications postganglionnaires. La découverte du ganglion est plus aisée sur les Lapins maigres ou les jeunes Lapins, chez lesquels il est situé moins profondément. On pouvait étudier soit les fibres préganglionnaires à la base du ganglion, soit les fibres postganglionnaires, en excitant le pôle supérieur du ganglion ou les fines branches qui s'en échappent.

Les électrodes employées consistaient en deux fils d'argent chlorurés (afin de les rendre impolarisables) distants de 1 cm. et montés sur un long manche d'ébonite tenu à la main, la cathode vers la périphérie.

Les tissus étaient refermés à l'aide de pinces autour de l'excitateur pour éviter le refroidissement. On s'assurait de l'absence de sang qui aurait permis la diffusion de l'excitation.

Le Lapin étant pratiquement sans anesthésie et le nerf n'étant pas sectionné en amont, donc relié aux centres, on se trouvait dans les conditions physiologiques optima. L'excitabilité du nerf se maintenait constante au cours d'expériences de plusieurs heures. Parfois même, on a pu constater au cours d'une seconde intervention, que le sympathique était demeuré en partie excitable.

Quelques expériences ont été réalisées également sur les fibres préganglionnaires du pneumogastrique et du splanchnique du Lapin. Nous avons effectué quelques expériences (dix) sur le sympathique cervical du Chat, les animaux étant anesthésiés soit à l'éther, soit au Dial-uréthane Ciba, ici nous pouvions comparer les fibres iridodilatatrices et les fibres qui commandent la rétraction de la membrane nictitante ; celle-ci était reliée à un myographe inscrivant sur cylindre arrêté.

Le Chien, l'animal qui a servi à A. et B. CHAUCHARD et à nous-mêmes pour nos recherches sur l'excitabilité itérative ne nous a servi qu'accessoirement ici. Mais au cours de ces recherches, nous avons été amené à étudier l'excitabilité et la sensibilité pharmacologique de nombreuses fibres préganglionnaires sympathiques ou parasympathiques, sensibilité que nous pouvions comparer à celle du sympathique cervical. Nous avons plus spécialement étudié les fibres cardioinhibitrices du pneumogastrique et les fibres sécrétoires (corde du tympan) de la glande sous-maxillaire. Ce sont justement nos expériences sur l'excitabilité neurosécré-

toire qui nous ont amené à envisager l'étude du ganglion sympathique. Aussi un certain nombre d'expériences ont été tout d'abord effectuées sur le sympathique cervical du Chien (fibres pré et postganglionnaires), les fibres préganglionnaires étant étudiées soit sur le tronc commun vaguesympathique après section à la base du cou pour supprimer les effets cardioinhibiteurs, soit sur le filet sympathique lui-même à la base du ganglion cervical supérieur. Les animaux étaient en général anesthésiés au chlora-

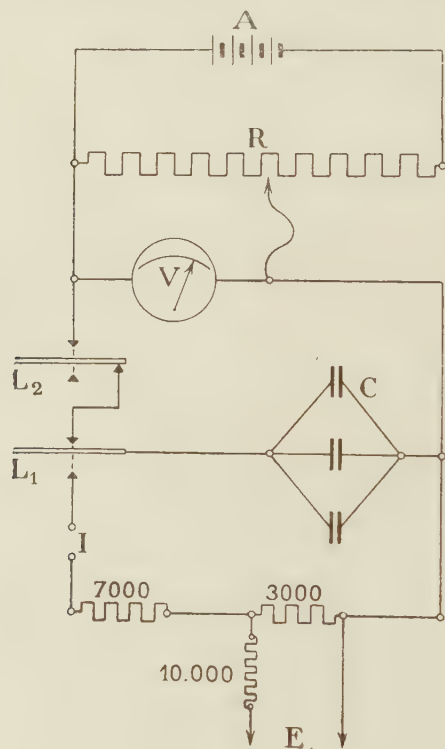


Fig. 21. — Schéma du circuit d'excitation itérative.

lose. Les fibres étudiées étaient les fibres sécrétoires sympathiques de la glande sous-maxillaire, le seuil consistant, suivant la technique de A. et B. CHAUCHARD, en l'apparition d'une goutte de salive à l'extrémité de la canule salivaire déjà pleine.

La plupart des nerfs précédents étant des nerfs itératifs, nous nous sommes servi pour étudier leur excitabilité du circuit d'excitation itérative de L. LAPICQUE. Celui-ci étant maintenant bien connu, nous ne le décrirons pas longuement. Une source

de courant continu de 110 volts est reliée aux extrémités d'un réducteur de potentiel R constitué par une gouttière remplie de SO^4Zn à saturation (fig. 21). On prélève une fraction connue du voltage (voltmètre V) qui sert à charger les condensateurs C . Ceux-ci comprennent une batterie de condensateurs de précision dont les capacités s'échelonnent de 1 à 500 m μ F., 1 μ F. et 2 μ F. En outre de cette batterie, on dispose d'une série de condensateurs de 1 ou 2 μ F que l'on mettra en circuit pour la mesure de la rhéobase (au total 6 μ F). La décharge des condensateurs s'effectue à travers une résistance de 10.000 ohms, une partie de cette résistance soit 3.000 ohms shuntant la résistance du nerf augmentée de 10.000 ohms, ce qui permet d'appliquer la formule donnée plus haut pour le calcul de la chronaxie. On introduit ou on supprime à volonté les diverses résistances à l'aide de fiches. On peut en déshuntant obtenir des voltages liminaires plus faibles permettant la mesure de la capacité chronaxique, si le voltage liminaire était trop élevé, mais on n'a alors que des résultats comparables au cours de l'expérience et non des valeurs absolues traduisibles en chronaxies. Les résistances doivent être maintenues toujours identiques au cours d'une même expérience. La charge et la décharge successive des condensateurs s'obtient à l'aide d'une clef à double contact L_1 , manœuvrée par un cylindre à cames qui permet d'envoyer les excitations à des rythmes différents connus, et en nombres connus. Une deuxième clef à double contact L_2 manœuvrée par le cylindre permet de n'envoyer que le nombre d'excitations voulu.

Un tel appareillage permet en arrêtant le moteur qui entraîne le cylindre et en manœuvrant à la main la clef L_1 , d'envoyer une excitation unique.

Nous n'insisterons pas sur la mesure bien connue de la chronaxie et du temps de sommation. Rappelons simplement que la chronaxie se détermine en se plaçant dans les conditions optima de sommation (intervalle petit, nombre assez grand) et que le temps de sommation se détermine directement sans construire les lois de sommation.

* * *

Si avec une telle technique, nous comparons l'excitabilité des fibres préganglionnaires et postganglionnaires, nous arrivons au

premier résultat suivant : le ganglion n'est pas le siège de processus de sommation.

En effet, chez le Lapin, le temps de sommation est identique sur les fibres préganglionnaires et sur les fibres postganglionnaires. Il est de 3 secondes environ pour les fibres iridodilatrices, de 6 sec. pour les fibres vasoconstrictrices. Chez le Chien, il en est de même : 8 sec. pour les fibres sécrétrices tant préganglionnaires que postganglionnaires. Ceci est en accord avec le fait démontré qu'un influx préganglionnaire donne naissance à un seul influx postganglionnaire. S'il fallait en effet plusieurs influx préganglionnaires pour éveiller un influx postganglionnaire, le temps de sommation serait plus élevé sur les fibres préganglionnaires et inversement. La transmission ganglionnaire est donc une transmission où l'excitation unique est efficace. S'il faut sommer, c'est en raison de l'hétérochronisme entre nerf et organe périphérique. Le temps de sommation est lié à l'excitabilité de cet organe. Quand l'organe d'aboutissement reçoit deux nerfs effecteurs, comme c'est le cas des cellules glandulaires salivaires, le temps de sommation est le même sur les deux nerfs.

Mais une preuve plus complète peut être donnée : chez le Chat anesthésié à l'éther, les fibres sympathiques oculaires ont un fonctionnement itératif comme chez le Lapin. Mais sous anesthésie très légère, ou après anesthésie à l'uréthane, ou au Dial-Ciba qui contient de l'uréthane, également au chloralose, ces fibres ne sont plus itératives, répondent à l'excitation unique, et cela tant pour les fibres préganglionnaires que pour les fibres postganglionnaires. Le phénomène a été décrit par A. et B. CHAUCHARD et N. KLEITMAN et nous l'avons toujours retrouvé. Son interprétation est délicate : les fibres iridodilatrices sont itératives après décérébration notamment, mais paraissent répondre à l'excitation unique sur l'animal éveillé. Il ne semble pas que les variations de chronaxie du nerf soient responsables du phénomène qui serait plutôt d'origine périphérique.

Quoi qu'il en soit, il prouve de façon incontestable que la transmission ganglionnaire est analogue à la transmission du nerf volontaire au muscle strié ou à nombre de transmissions centrales.

Nous sommes ainsi en contradiction avec les résultats obtenus en 1934 par BOLSI et VISINTINI : ces auteurs qui avaient égale-

ment étudié l'excitabilité des fibres préganglionnaires et postganglionnaires iridodilatatrices du Lapin par la méthode chronaximétrique, trouvaient un temps de sommation plus long pour le neurone préganglionnaire (5 à 7 sec.) que pour le neurone postganglionnaire (3 à 4 sec.), ce qui était plutôt en accord avec les anciennes conceptions de QUERIDO sur un rôle du ganglion comme transformateur de fréquence.

Ces auteurs omettent d'ailleurs de citer les travaux bien antérieurs de A. et B. CHAUCHARD et N. KLEITMAN sur les fibres iridodilatatrices chez le Chien, le Chat et le Lapin, qui sont interprétables comme les nôtres.

Il convient de noter qu'au cours de toutes nos recherches sur les nerfs itératifs, nous n'avons jamais obtenu de phénomènes de sommation localisés au ganglion, toujours les variations du temps de sommation sont liées uniquement aux variations d'excitabilité de l'organe d'aboutissement, que les mesures portent sur les fibres pré- ou postganglionnaires.

* * *

Si une excitation préganglionnaire produit une réponse dans la fibre postganglionnaire, on doit s'attendre à un accord chronaxique entre les deux neurones, un certain degré d'isochronisme. Il en est bien ainsi.

La chronaxie des fibres préganglionnaires iridodilatatrices chez le Lapin s'est toujours maintenue dans nos expériences entre 0,3 et 0,5 msec., en général 0,37 msec. Les valeurs trouvées sont assez constantes d'un animal à l'autre. Celle des fibres postganglionnaires est de 0,2 à 0,4 msec. : elle est donc plus petite que celle des fibres préganglionnaires. Ceci est toujours réalisé : la chronaxie des fibres préganglionnaires est toujours plus grande, mais la différence est faible. Si la chronaxie des fibres préganglionnaires est relativement basse (0,3 msec.), celle des postganglionnaires l'est également (0,2 msec.). De même ce sont les fibres préganglionnaires de chronaxie élevée qui correspondent aux fibres postganglionnaires de chronaxie élevée.

On retrouve une loi analogue pour toutes les fibres sympathiques chez le Lapin et également chez le Chat ou le Chien. Elle avait été déjà constatée en 1925 par A. et B. CHAUCHARD et

N. KLEITMAN. Faut-il en conclure qu'il n'y a pas isochronisme entre les deux fibres ? Certainement non, car la différence observée est très faible, par exemple 0,37-0,29 ou 0,25-0,18, différence qui ne provoquerait pas le blocage, même dans le cas du muscle strié et de son nerf, où la transmission n'est arrêtée que pour une variation de chronaxie du double ou de la moitié de sa valeur. L'isochronisme nécessaire à la transmission n'est pas rigoureux : la loi d'excitabilité par décharge de doubles condensateurs est en fait très aplatie. Il y a donc dans le cas du ganglion isochronisme ou mieux « homochronisme » (1), à un degré moins poussé que dans le cas du muscle strié et de son nerf. Indiquons que pour des considérations théoriques, MONNIER considère précisément que la transmission est moins facilement gênée quand elle se fait d'un élément de haute chronaxie vers un autre de chronaxie légèrement inférieure, que si c'était l'inverse (2).

Les mesures d'excitabilité nous conduisent donc à la conception que la transmission ganglionnaire est une transmission analogue à celle du nerf-muscle strié. Puisque c'est une transmission entre éléments homochrones, la transmission physique directe de l'influx est possible. Ces résultats sont en accord avec la brièveté de la transmission ganglionnaire (délai synaptique ou période réfractaire), les transmissions isochrones étant des transmissions rapides.

La valeur plus élevée de la chronaxie des fibres préganglionnaires prouve que les neurones ganglionnaires sont plus rapides que les préganglionnaires. Or, les vitesses de l'influx sont plus grandes dans les fibres préganglionnaires. Nous verrons comment on peut tenter une explication de ce phénomène paradoxal. Retenons simplement qu'il confirme l'existence d'une différence de rapidité entre les deux éléments.

Il n'existe d'ailleurs pas une relation absolument simple entre vitesse de l'influx et chronaxie : d'une part il y a des cas où,

(1) Suivant l'expression de L. LAPICQUE au début de ses recherches (1906), qui s'applique particulièrement bien au cas du ganglion. (L. LAPICQUE. Titres et travaux. Paris. 1908).

(2) Rappelons également que si l'intensité de l'influx présynaptique est assez supérieure à la rhéobase du 2^e élément, les conditions d'isochronisme seront moins strictes.

à une chronaxie diminuée, correspond également une vitesse ralentie (anélectrotonus, subordination) ; d'autre part, on sait que les grandes vitesses d'influx des nerfs à petite chronaxie ne sont possibles que par un gonflement de la fibre nerveuse (L. LAPICQUE). Si, pour une raison quelconque, cette adaptation ne se produit pas, l'influx sera physiquement freiné et la vitesse ne correspondra plus à la chronaxie. En tous les points du neurone, on a la même chronaxie, mais pas forcément la même vitesse : celle-ci est freinée passivement dans les fines ramifications, alors que la chronaxie reste identique (1).

BOLSI et VISINTINI ont obtenu des résultats inverses : pour ces auteurs la chronaxie des fibres postganglionnaires est supérieure à celle des fibres préganglionnaires (de 0,24 à 1,6 msec., le plus souvent 0,8 pour les pré, de 1,2 à 2,4 le plus souvent 1,8 pour les postganglionnaires), le rapport des chronaxies étant de 1 à 2. C'est à cet écart de chronaxie qu'ils attribuent la différence de temps de sommation qu'ils ont constatée entre les deux sortes de fibres, différence qui s'atténue dans les expériences où l'écart de chronaxie est moindre, et qui disparaîtrait sous l'action de l'adrénaline ou de l'atropine, ces substances amenant les chronaxies à égalité, essentiellement par diminution de la chronaxie postganglionnaire. Remarquons que les faibles différences de chronaxie observées rendent peu vraisemblables des variations même minimales de temps de sommation.

Nous devons rappeler que, en accord avec les conceptions de L. LAPICQUE, les chronaxies trouvées sont caractéristiques de l'ensemble du neurone : elles s'appliquent aux fibres préganglionnaires comme aux terminaisons de ces fibres, aux fibres postganglionnaires comme aux périkaryones de ces fibres. D'ailleurs, on trouve la même chronaxie et sur le ganglion et sur les filets postganglionnaires. L'existence d'une différence de chronaxie permet d'être certain que l'excitation porte bien sur les neurones ganglionnaires, et non sur les terminaisons préganglionnaires, quand on excite sur le ganglion lui-même.

En l'absence de toute action extérieure, les chronaxies se maintiennent fixes au cours de l'expérience ; en cas de lésion du

(1) Il en est de même dans les nerfs régénérés, où le diamètre des fibres est plus faible (BARRON).

nerf lors de la dissection, on peut obtenir parfois des chiffres élevés anormaux. Quand l'expérience a porté sur le sympathique d'un côté et qu'on étudie plusieurs jours après le sympathique opposé, on ne constate pas de changement de sa chronaxie qui est normale. Une telle pratique est donc légitime.

La rhéobase est en général plus élevée sur les fibres postganglionnaires, mais il ne faudrait pas en conclure des renseignements sur l'excitabilité, car les rhéobases ne sont pas comparables entre elles, le contact entre le tronc nerveux et les électrodes étant plus intime que dans le cas du ganglion qui est beaucoup plus gros. D'autre part les fibres préganglionnaires sont directement sous les électrodes, tandis que les péricaryones ganglionnaires sont noyés dans la masse ganglionnaire, où le courant ne les atteint que par diffusion.

En ce qui concerne les fibres de fonctions diverses d'un même ganglion, les différences ne sont pas considérables, et surtout ne sont pas systématiques. Cependant les fibres vasoconstrictrices ont souvent une chronaxie un peu supérieure. Remarquons que nous avons eu affaire uniquement aux fibres que les recherches des auteurs de langue anglaise nous ont montré comme étant les groupes les plus rapides. Les fibres iridodilatatrices du Chat ont parfois une chronaxie un peu plus grande que celles du Lapin. Enfin, la chronaxie des fibres préganglionnaires sécrétrices chez le Chien est en moyenne un peu plus grande (0,5 msec.), il en est de même des fibres postganglionnaires.

Si nous comparons ces chiffres à ceux de A. et B. CHAUCHARD et N. KLEITMAN, nous constatons une différence systématique : ces auteurs avaient trouvé des chronaxies bien plus élevées, pour les iridodilatateurs chez le Lapin : fibres préganglionnaires 2,3 ; fibres postganglionnaires 1,3 ; Chat, 2,5 et 1,2 ; Chien, 2,6 et 1,6. Ces différences s'expliquent en partie par de moins bonnes conditions expérimentales : les nerfs devenaient souvent inexcitables par suite de la dissection, leur chronaxie devait donc être anormalement haute. Mais une telle interprétation n'est pas suffisante.

Dans toutes les expériences de A. et B. CHAUCHARD et N. KLEITMAN, le sympathique était lié, sectionné physiologiquement en amont de l'excitateur : il était donc séparé des centres. Dans toutes nos expériences précédentes, il n'y avait au contraire au-

cune section, et, chez le Lapin, les centres fonctionnant pouvaient agir sur le nerf.

Or, les centres exercent, on le sait, une influence sur l'excitabilité périphérique : c'est le phénomène de subordination découvert en 1923 par M^{me} LAPICQUE sur le sciatique de Grenouille : la section du nerf est suivie d'une augmentation persistante de sa chronaxie. Il existe une « chronaxie de subordination » valeur de la chronaxie du nerf relié avec les centres, et une « chronaxie de constitution » qui est la chronaxie élevée du nerf sectionné, c'est-à-dire le paramètre chronologique lié à la constitution même du protoplasme. Une telle influence constatée dans le domaine moteur existe-t-elle dans le domaine de la vie de nutrition ? A. et B. CHAUCHARD, avec ABUREL d'une part, avec FIESCHI de l'autre, ont constaté qu'il en était bien ainsi. La section élève la chronaxie des fibres préganglionnaires sympathiques (nerf hypogastrique) comme parasympathiques (fibres vasodilatatrices du nerf lingual). Nous avons vérifié avec A. et B. CHAUCHARD qu'il en était de même pour les fibres préganglionnaires sécrétoires de la corde du tympan.

Un phénomène analogue existe effectivement sur le sympathique cervical : la section du sympathique sur un Chien peu anesthésié est suivie (passés les phénomènes de choc où l'on observe parfois une diminution de chronaxie due à l'excitation causée par la section), d'une augmentation de la chronaxie qui peut atteindre jusqu'à 3 fois sa valeur normale et se maintient par la suite à cette valeur. Par exemple, dans une expérience sur les fibres sécrétoires sympathiques, la chronaxie (exprimée en capacités chronaxiques) passa de 115 m μ F. à 300 par section ; de 180 à 250 dans une autre expérience.

Mais ces variations de chronaxie n'influent pas sur le temps de sommation : c'est donc que l'organe d'aboutissement ne s'est pas modifié, ce qui est conforme à ce qu'on admet dans les phénomènes de subordination. Les mesures étant prises sur les fibres préganglionnaires, ceci prouve également qu'il n'apparaît pas d'hétérochronisme spécial au niveau du ganglion. Or, en effet, avant comme après section, il existe un rapport analogue entre la chronaxie des fibres préganglionnaires et celle des fibres postganglionnaires. Celles-ci sont également soumises à la subordination. On avait une capacité chronaxique de 90 m μ F. pour les

fibres préganglionnaires d'un nerf relié aux centres, 70 pour les fibres postganglionnaires, on trouve 350 et 250 sur un nerf séparé des centres.

Les valeurs basses des chronaxies de subordination n'apparaissent que sur des nerfs reliés à des centres en fonctionnement, c'est-à-dire sur l'animal éveillé ou peu anesthésié. L'anesthésie profonde (éther, dial, chloroforme, etc...) supprime la subordination en inhibant les centres. Par contre il est un anesthésique qui ne fait pas disparaître la subordination, c'est le chloralose. Cet anesthésique agit sur les centres, non en les inhibant, mais en les excitant. Aussi son emploi conduit-il à des chronaxies basses. Ainsi s'expliquent les différences de chronaxie constatées par A. et B. CHAUCHARD (1933) quand ils ont employé comme anesthésique le chloralose au lieu du chloral ou du chloroforme. Le phénomène existe sur le sympathique sécréteur : on trouve par exemple sur les fibres préganglionnaires une capacité chronaxique de 100 à 150 sous anesthésie au chloralose, de 250 à 400 sous anesthésie au chloral-morphine. Des constatations analogues sur le mode d'action du chloralose ont été faites, notamment par A. RICHARD. C'est donc à l'intervention de la subordination que doit être en grande partie rapportée la différence entre nos chiffres actuels et ceux de A. et B. CHAUCHARD et N. KLEITMAN.

Dans toutes nos expériences sur le Lapin, la plupart de nos expériences sur le Chat, nous avons affaire à des chronaxies de subordination. Au contraire chez le Chat, quand l'anesthésie était profonde, et dans beaucoup de nos expériences sur le Chien (anesthésie au chloral-morphine ou ligature des nerfs) il s'agit de chronaxies de constitution. Mais ceci n'a aucune influence importante sur les résultats, notamment dans les études d'action pharmacologique.

Si nous comparons entre elles les chronaxies des diverses fibres préganglionnaires sympathiques, nous constatons sur un même animal, que les chiffres sont assez rapprochés. Par exemple, chez le Chien, les chronaxies de subordination se tiennent entre 0,5 et 1,5 msec. les chronaxies de constitution entre 1 et 3 msec. au maximum. Ce sont les fibres sécrétoires de la glande sous-maxillaire (fibres sympathiques) qui paraissent posséder la plus petite chronaxie (chronaxie de constitution : 1 à 1,5 msec., chronaxie de

subordination 0,5 msec.) ; viennent ensuite les filets vasoconstricteurs (splanchnique, sciatique ou sympathique cervical) : chronaxie de constitution environ 1,5 à 2 msec., chronaxie de subordination : 1 msec. ; les filets inhibiteurs de la vessie ou de l'intestin : chronaxie de constitution 2 msec. ; chronaxie de subordination 1 msec. ; les fibres cardioaccélératrices : chronaxie de constitution 2 à 2,5 msec., chronaxie de subordination 1,5 msec. ; les fibres iridodilatatrices : chronaxie de constitution 2,5 msec., chronaxie de subordination 1,5 msec. ; le nerf splénique : chronaxie de constitution 2 à 3 msec., chronaxie de subordination 1,5 msec., etc.

Notons la différence de chronaxie entre les fibres vasoconstrictrices et les fibres sécrétoires d'une part, intestino inhibitrices de l'autre, qui permettent de les distinguer dans un même nerf. Ceci vient à l'appui des constatations qui permettent de distinguer la sécrétion sympathique de simples phénomènes vasomoteurs, notamment de diffusion de l'adrénaline substance excito-sécrétrice libérée, par les terminaisons sympathiques vasculaires, dans le cas de la glande sous-maxillaire.

Les différences de valeurs ne sont pas considérables d'un animal à l'autre. Cependant, il arrive parfois qu'on trouve des chronaxies anormalement petites. Le cas se produit surtout pour les fibres vasoconstrictrices du sympathique cervical, où le phénomène a été décrit par P. DUMONT, et où nous l'avons retrouvé. Certains Chiens ont, au lieu de la chronaxie normale, 1,5 à 2 msec., une chronaxie beaucoup plus petite d'une fraction de msec. P. DUMONT s'est demandé s'il ne faut pas rattacher ces faits à la différenciation des sujets en vagotoniques et sympathicotoniques.

Rappelons enfin que les chronaxies des fibres sympathiques sont un peu plus faibles chez le Lapin que chez le Chien.

* * *

En ce qui concerne les ganglions parasympathiques, leur fonctionnement doit, par analogie, être identique à celui des ganglions sympathiques. Mais leur étude est beaucoup plus délicate, en raison de leur situation périphérique, le relai se faisant soit dans un ganglion accolé à l'organe (ganglion sous-maxillaire par

exemple) soit même étant intramural, dans la paroi de l'organe (cœur ou intestin). Les études d'excitabilité effectuées sur les fibres préganglionnaires parasympathiques montrent nettement que les phénomènes de sommation se rapportent à l'organe d'aboutissement : par exemple le temps de sommation est identique sur les fibres intestinoinhibitrices et intestinoaccélératrices, il est lié uniquement à l'excitabilité des fibres musculaires intestinales. D'autre part, il existe des nerfs parasympathiques (vessie-cœil) qui répondent à l'excitation unique, preuve d'une transmission homochrome au niveau du ganglion.

Mais il existe cependant un cas, où les fibres postganglionnaires parasympathiques sont accessibles ; c'est celui des fibres iridoconstrictrices du moteur oculaire commun, nerf qui répond à l'excitation unique. Les fibres préganglionnaires se relaient dans le ganglion ophtalmique et les fibres postganglionnaires gagnent l'orbite par les nerfs ciliaires courts qui peuvent être chargés sur un exciteur. Leur étude a été réalisée par N. KLEITMAN et A. et B. CHAUCHARD en 1925. Mais leurs résultats n'ont pu être complets que chez le Chien, seul animal où l'excitation de la 3^e paire, en amont du ganglion ophtalmique s'est montrée efficace. Chez le Lapin et le Chat, l'excitation est inefficace, les fibres préganglionnaires empruntant un autre trajet.

Ils ont trouvé chez le Chien que les fibres préganglionnaires avaient une chronaxie supérieure à celle des fibres postganglionnaires (0,8 pour 0,25). Malgré cette différence assez importante, l'excitation unique est efficace, ce qui montre que les conditions d'isochronisme sont ici bien moins strictes que dans le cas du nerf moteur et du muscle strié.

Les diverses fibres préganglionnaires parasympathiques présentent, entre elles, des différences de chronaxie beaucoup plus considérables que les fibres préganglionnaires sympathiques. On peut en distinguer deux groupes principaux : celles dont la chronaxie est inférieure à 1 msec., et celles dont la chronaxie est supérieure à 1 msec.

Dans le premier groupe, nous rencontrons par ordre de chronaxies croissantes : fibres sécrétoires de la glande sous-maxillaire (corde du tympan : chronaxie de constitution 0,4 msec., chronaxie de subordination 0,1 msec.) nerf érecteur (chronaxie de constitution 0,55 msec. pour les fibres motrices de la vessie),

fibres iridoconstrictrices (chronaxie de constitution 0,8 msec.), enfin les fibres cardioinhibitrices du pneumogastrique (chronaxie de constitution 1 msec., chronaxie de subordination 0,25 à 0,50). Toutes ces fibres ont en moyenne une chronaxie plus faible que les fibres sympathiques. De plus quand un même organe reçoit une double innervation sympathique et parasympathique, que celle-ci soit synergique (glande) ou antagoniste, les fibres sympathiques ont toujours une chronaxie supérieure à celle des fibres parasympathiques : cas de la glande : 1 à 1,5 pour le sympathique, 0,4 pour la corde ; du cœur : 2 à 2,5 pour 1, de la vessie : 2 pour 0,55 ; de l'œil 2,5 pour 0,8.

Dans ce cas, les fibres parasympathiques ont des caractéristiques intermédiaires entre celles des fibres sympathiques et celle des fibres volontaires. Les fibres sécrétoires de la glande sous-maxillaire sont à ce point de vue très voisines des fibres volontaires.

Mais il existe un second groupe de fibres parasympathiques, à chronaxie élevée : ce sont les fibres vasodilatatrices qui ont une chronaxie de 1 à 2 msec. (chronaxie de subordination 0,5 à 1 msec.) et les fibres du pneumogastrique excitateur de l'intestin qui ont une chronaxie de 2 msec. (chronaxie de subordination 1 msec.). La chronaxie de ces fibres est donc voisine de celle des fibres sympathiques et on voit que les différences entre fibres vasoconstrictives et vasodilatatrices, fibres inhibitrices et excitatrices de l'intestin sont réduites au minimum. Cependant ces différences existent et permettent de différencier ces fibres : les fibres vasodilatatrices ont une chronaxie légèrement inférieure à celle des fibres vasoconstrictrices ; au contraire les fibres inhibitrices de l'intestin, c'est-à-dire les fibres sympathiques, ont souvent une chronaxie légèrement inférieure à celle des fibres excitatrices parasympathiques, ce qui permet de distinguer dans le tronc du pneumogastrique des fibres inhibitrices intestinales à trajet aberrant.

La différence considérable de chronaxie entre fibres vasodilatatrices et fibres sécrétoires dans la corde du tympan contribue à établir que sécrétion et vasodilatation sont deux phénomènes indépendants (A. et B. CHAUCHARD). Dans ce cas, GASSER et ERLANGER ont montré que les fibres de la corde présentaient deux groupes de fibres de grosseur différente : $4\ \mu$ et $6\ \mu$. Les plus

grosses doivent être, selon la relation établie par L. LAPICQUE, les plus rapides, donc les fibres sécrétoires. Les plus petites seraient les fibres vasodilatatrices. Les différences de chronaxie constatées ont donc bien un substratum réel et correspondent à des fibres vraiment différentes.

L'excitabilité des diverses fibres sympathiques ou parasympathiques comprend, on le sait, une autre constante caractéristique, le temps de sommation, qui diffère d'un système à l'autre. Mais nous avons vu que c'est une caractéristique périphérique, liée à l'excitabilité de l'organe d'aboutissement : nous n'avons donc pas à en parler ici.

Les chiffres que nous venons de donner ont, pour beaucoup, été recueillis tout d'abord par A. et B. CHAUCHARD. Nous les avons retrouvés et précisés seul, ou en collaboration avec ces auteurs. Les nerfs de la vessie n'ont point fait l'objet de recherches personnelles : les résultats ont été relevés du travail de ABUREL et A. et B. CHAUCHARD.

Nous voyons en conclusion que les fibres nerveuses sympathiques et parasympathiques sont des fibres de caractéristiques chronologiques assez variées, mais que toujours l'introduction d'un relai ganglionnaire sur la voie nerveuse n'introduit aucune complication, étant données les chronaxies suffisamment voisines des neurones préganglionnaires et ganglionnaires, ce qui assure l'efficacité propre de chaque excitation, et fait supposer que le mécanisme de la transmission est avant tout physique.

Il nous reste à démontrer que c'est bien cet isochronisme relatif, cet homochronisme qui permet la transmission et pour cela à étudier les modifications pharmacologiques de la transmission ou l'influence de la dégénérescence des fibres préganglionnaires. Les études précédentes nous avaient montré que la transmission physique était suffisante pour expliquer les phénomènes, nos recherches pharmacologiques vont nous montrer qu'une transmission chimique localisée telle qu'on la conçoit actuellement pour le ganglion et qui pourrait être en accord avec les conditions d'homochronisme, de brièveté, de la transmission est en fait difficile à accepter.



CHAPITRE III

Mode d'action de la nicotine.

Toute étude pharmacologique du ganglion sympathique doit évidemment débiter par l'utilisation de la nicotine, puisque nous avons vu que ce corps a une action excitante puis paralysante sur les ganglions (LANGLEY). Mais de même que dans le cas du muscle strié et de son nerf moteur, il fallait commencer par bien définir le siège exact de l'action de la nicotine. Pour LANGLEY, à doses voulues, l'excitabilité tant des fibres préganglionnaires que des fibres postganglionnaires serait conservée. Seule la transmission serait impossible. Rejetant l'explication d'un empoisonnement d'une hypothétique substance intermédiaire, LANGLEY localisa l'action sur les périkaryones ganglionnaires. Mais quand il disait que l'excitabilité des fibres était conservée, il se basait sur l'emploi de méthodes anciennes d'appréciation de cette excitabilité (bobine d'induction) avec lesquelles seules de très grandes variations sont perceptibles : c'est ainsi qu'avec de telles méthodes il n'avait pas été possible de déterminer le mode d'action du curare sur la transmission neuromusculaire. La méthode chronaximétrique devait pouvoir nous permettre de déterminer l'élément qui était modifié par la nicotine, élément préganglionnaire ou ganglionnaire, et de préciser le mécanisme du blocage de la conduction. Rappelons qu'avec la théorie neuronique, il est difficile de concevoir une action pharmacologique comme localisée électivement à une portion de neurone. Toutes les parties du neurone ont les mêmes aptitudes physiologiques ou pharmacologiques (1) : elles ont en effet la même chronaxie. Seules les conditions exté-

(1) Certaines régions peuvent cependant, en raison de différenciations structurales ou de différences dans le métabolisme, posséder soit une réactivité spéciale, soit une sensibilité plus grande vis-à-vis de certaines actions (asphyxie notamment).

rieures au neurone, notamment la plus ou moins grande facilité d'agir de l'extérieur, peuvent varier avec la région cellulaire (pérıkaryone, axone ou terminaisons). Si donc les cellules ganglionnaires sont l'élément sensible à la nicotine, on devait pouvoir noter une variation de leur chronaxie, tant au niveau du ganglion qu'au niveau des fibres post-ganglionnaires, variation qui n'altérerait pas tout d'abord la conduction des influx, mais décrocherait chronologiquement la cellule de la fibre préganglionnaire, de même que le curare tout en laissant subsister, modifiée, l'excitabilité musculaire, empêche la transmission. Telle est l'idée de laquelle nous sommes partis pour entreprendre nos travaux. Ceux-ci devaient nous conduire, nous allons le voir, à une interprétation totalement différente et nous obliger à modifier les conceptions classiques sur le mode d'action de la nicotine.

Nous nous sommes servi dans la plupart de nos expériences de nicotine pure. Nous en dissolvions une ou plusieurs gouttes, mesurées avec une pipette calibrée, dans de la solution physiologique de RINGER en volume connu, l'équivalence en poids est donnée, sachant que 1 goutte de nicotine pèse environ 30 mgr. Une quantité choisie (1 ou 2 cc.) de la solution ainsi préparée était injectée par voie intraveineuse (veine saphène du Chien, veine jugulaire du Chat, veine auriculaire du Lapin). Dans d'autres expériences, plus nombreuses, nous avons simplement appliqué sur la fibre nerveuse à étudier, un tampon de coton imbibé de la solution de nicotine, suivant une méthode analogue à celle de LANGLEY et pendant $1/2$, 1 ou plusieurs minutes, de telle sorte qu'environ 1 cm. du nerf soit intoxiqué. Les mesures étaient prises avant tout toxique, puis à divers instants après l'injection et l'application, la cathode étant dans ce dernier cas au milieu de la zone intoxiquée. On suivait toujours non seulement l'action du toxique sur l'excitabilité, mais également le retour à la normale.

Par la méthode des injections, l'ensemble des fibres tant pré-ganglionnaires que postganglionnaires, et également l'organe d'aboutissement sont intoxiqués ; comme celui-ci est par lui-même sensible à la nicotine, ainsi que nous l'avons montré dans de nombreux cas, il en résulte une certaine complication (notamment sécrétion empêchant les mesures dans le cas de la glande).

D'autre part, en cas de blocage de la transmission, il est difficile d'en déceler le point exact. Au contraire, la méthode des applications permet une étude localisée aux divers points du nerf. Elle ne présente qu'un inconvénient, c'est de risquer de modifier l'excitabilité locale pour des raisons qui n'auraient rien à voir avec l'action pharmacologique. Il n'en a rien été dans nos expériences, puisque les résultats de l'une des méthodes ont toujours été vérifiés par l'autre méthode. D'autre part, les conditions physiques de l'application étaient telles (contact température) qu'elles ne modifiaient pas la chronaxie du nerf, ce dont on s'est assuré en appliquant dans les mêmes conditions un coton imprégné de liquide de RINGER pur. En ce qui concerne les conditions de pH , la nicotine pure étant très alcaline, aux dilutions employées elles intervenaient peu. Mais une bonne partie de nos expériences a été effectuée avec de la nicotine neutralisée, ou mieux encore à partir d'un sel de nicotine (tartrate de nicotine) qui nous avait été aimablement donné par D. T. BARRY. Nous verrons dans quelle mesure les modifications de pH peuvent avoir une action sur les résultats.

Comme toujours, nous ne parlerons par la suite que des variations de la chronaxie caractéristique du point du nerf étudié (de l'ensemble du neurone, si on a employé la méthode des injections) sans nous attacher à celles du temps de sommation qui ne concernent que l'organe d'aboutissement.

Nos recherches sur la nicotine ont commencé sur le sympathique sécréteur de la glande sous-maxillaire du Chien. Poursuivant avec A. et B. CHAUCHARD les études que ces auteurs avaient commencées avec J. HURYNOWICZ sur le mécanisme d'action de la nicotine sur la sécrétion salivaire, nous avons été amené à dissocier cette action en deux : action sur les cellules glandulaires et action sur les fibres nerveuses.

En ce qui concerne cette dernière, après l'avoir étudiée sur le sympathique sécréteur, nous en avons poursuivi une étude détaillée sur le sympathique cervical du Lapin, puis nous avons fait quelques vérifications sur le sympathique cervical du Chat, dans les conditions de réponse à l'excitation unique.

Nous avons parallèlement étudié la sensibilité à la nicotine de diverses autres fibres sympathiques ou parasympathiques chez le

Lapin et surtout le Chien. Enfin nous avons également envisagé son action sur les nerfs des Crustacés.

Entre temps D. T. BARRY qui avait, nous l'avons vu, constaté une action de la nicotine sur l'excitabilité nerveuse, était venu étudier cette action par la méthode chronaximétrique, sur les fibres du pneumogastrique, avec A. et B. CHAUCHARD.

Nous allons résumer les résultats auxquels nous ont conduit nos expériences. Les tableaux groupés à la fin du chapitre indiquent quelques-unes d'entre elles. Les rhéobases sont exprimées en voltages rhéobasiques (v. Rh. volts), les chronaxies en capacités chronaxiques (Cw , $m\mu F.$). Il a semblé inutile de les traduire en chronaxies, puisqu'ils ne possèdent d'intérêt qu'à titre comparatif.

Tout d'abord, sur le ganglion cervical supérieur, si on injecte des doses de nicotine comparables à celles utilisées par LANGLEY, on retrouve bien le phénomène décrit par cet auteur, l'inexcitabilité des fibres préganglionnaires. Pour pouvoir en faire l'analyse, il faut employer des doses beaucoup plus faibles. Nous avons le plus fréquemment employé une solution à 0,03 %.

Mais si on emploie la méthode des applications, on constate que les doses élevées de nicotine provoquent également l'inexcitabilité, le blocage de la conduction et au niveau du ganglion, et en un point quelconque du trajet préganglionnaire. Ces doses, au contraire, ne rendent jamais inexcitables les fibres postganglionnaires.

L'action de la nicotine sur l'excitabilité des fibres préganglionnaires est diphasique : schématiquement il y a d'abord une première période de diminution de la chronaxie, à laquelle fait suite une seconde phase d'augmentation de la chronaxie. Avec des solutions très diluées (moins de 0,01 %) on peut n'obtenir que la première phase qui est d'autant plus prolongée et d'autant moins ample que la concentration est plus faible. Pour des concentrations plus fortes, la chronaxie après être revenue à la normale, au lieu de s'y maintenir, s'élève encore, passe par un maximum et revient alors seulement à la normale. En même temps, la phase de diminution devient très brève, marquée par une chute brutale et prononcée de la chronaxie qui se relève très rapidement. Si la concentration augmente encore, cette phase devient

trop rapide pour qu'on ait le temps de la saisir. On note alors d'emblée une augmentation de chronaxie. C'est ce qui arrive parfois déjà avec des solutions à 0,03 %. Cette augmentation de chronaxie devient de plus en plus considérable quand la concentration augmente.

L'amplitude de la diminution préalable de chronaxie n'est pas en général très considérable et atteint rarement 50 % de la valeur normale. Au contraire l'augmentation consécutive est bien plus marquée : on atteint jusqu'à 4 à 8 fois la valeur normale et même parfois davantage encore. Mais en général on n'obtient pas de telles valeurs, car à la montée rapide de la chronaxie fait suite le stade d'inexcitabilité des fibres.

La rhéobase qui n'avait varié que de façon peu significative, diminuant ou augmentant sans règles bien fixes, pendant le stade de diminution et le début du stade d'augmentation de chronaxie, se met à augmenter très rapidement. Les mesures deviennent donc très difficiles. Vite d'ailleurs, la rhéobase atteint un tel niveau que le doublage du voltage rhéobasique, donc la mesure de la chronaxie n'est plus possible. Enfin les fibres deviennent totalement inexcitables.

Il s'agit bien là d'une intoxication pharmacologique, car au bout d'un temps variable avec la dose de toxique, de quelques minutes à quelques heures, on voit reparaitre l'excitabilité. Les phénomènes évoluent en sens inverse de précédemment : diminution du voltage rhéobasique, chronaxie qui, dès qu'elle est mesurable, est très élevée, puis s'abaisse progressivement, en même temps que la rhéobase, avec retour à l'état normal.

Ce qu'il faut noter, c'est la rapidité avec laquelle disparaît l'excitabilité à partir d'un certain niveau élevé de la chronaxie. De même sa réapparition est brusque, mais la descente ultérieure de la chronaxie jusqu'à la normale est lente.

Les actions de doses successives sont en général de plus en plus rapides, il y a souvent suppression de la phase de diminution de chronaxie, le blocage est plus précoce. Cependant, pour des applications trop répétées, on peut constater au contraire une atténuation des effets.

Dans le cas où la nicotine a été injectée, on trouve les mêmes valeurs de chronaxie, en n'importe quel point des fibres pré-ganglionnaires, aussi bien à la base du cou, que tout contre le gan-

glion. Les applications ont également le même effet, quelle que soit leur place.

Etant donné qu'il est difficile de faire une application strictement localisée, la chronaxie n'est constante que dans la partie moyenne de la zone intoxiquée. Sur les bords, en amont comme en aval existe une zone où la concentration du toxique est de moins en moins forte, où donc les valeurs de chronaxie sont plus basses, en retard sur les points centraux, et faisant transition graduelle avec les régions saines du nerf. Il s'agit, évidemment là, d'un simple phénomène de diffusion, sans aucun rapport avec une variation décrémente des propriétés du nerf, variation qui a été reconnue inexistante depuis les travaux de KATO et de FORBES. En cas de blocage, on retrouve en aval une transition graduelle entre la région totalement inexcitable, des zones de chronaxie décroissante et la région normale.

Faisons maintenant les mêmes applications de nicotine sur les fibres postganglionnaires : nous ne noterons aucune variation de la rhéobase ou de la chronaxie pour des doses qui rendent les fibres préganglionnaires inexcitables. Nous pourrions augmenter la dose, atteindre les concentrations usuelles de 1 ou 5 %, même employer de la nicotine pure, nous n'aurons aucune action, sinon des petites variations irrégulières en plus ou en moins, dépassant rarement 20 % et comme il s'en produit parfois en dehors de toute action toxique, les augmentations pouvant être dues à des lésions mécaniques (tiraillements, etc...) les diminutions plus fréquentes sont peut-être à rattacher à des variations de la concentration ionique du milieu, l'alcalinisation ayant une action abaissante sur la chronaxie. Elles sont beaucoup plus rares avec des solutions neutralisées. L'injection de nicotine laisse de même intacte l'excitabilité des fibres postganglionnaires et, au niveau du ganglion et périphérieurement.

Le badigeonnage d'un ganglion à la nicotine commence par atténuer, parfois même inverse, la différence de chronaxie entre fibres préganglionnaires et fibres postganglionnaires, puis la chronaxie des préganglionnaires augmentant, cette différence s'accentue, finalement les fibres préganglionnaires deviennent inexcitables et on ne peut plus mesurer que la chronaxie des neurones ganglionnaires. Notons qu'à ce moment, si on excite

avec une intensité trop forte les fibres préganglionnaires tout à la base du ganglion, il arrive que l'excitation diffuse jusqu'aux neurones ganglionnaires, faisant croire à la conservation de l'excitabilité des fibres préganglionnaires. Mais dans ce cas la mesure de la chronaxie montre de façon indubitable qu'il s'agit des neurones ganglionnaires.

Nos résultats ne confirment donc pas les idées de LANGLEY : les fibres préganglionnaires deviennent bien inexcitables quand on badigeonne le ganglion, mais c'est en raison de leur sensibilité élective à la nicotine. Ce sont elles-mêmes dont l'excitabilité est modifiée, elles-mêmes dont la conduction est interrompue. L'emploi d'une méthode de mesure précise et sensible de l'excitabilité montre sans conteste que ce ne sont pas, comme l'affirmait LANGLEY, des concentrations de nicotine supérieures aux doses efficaces pour le ganglion, qui bloquent la conduction dans les fibres préganglionnaires. Dans un ganglion nicotiné, il n'y a pas, en présence, des terminaisons préganglionnaires indemnes et des cellules ganglionnaires intoxiquées, mais des terminaisons intoxiquées et des cellules indemnes, et si ce sont ici les terminaisons seules qui sont touchées c'est que l'application n'a porté que sur elles. Mais le même phénomène peut être obtenu en un point quelconque du trajet de la fibre préganglionnaire, ou, en injection, sur tout l'ensemble du neurone préganglionnaire à la fois. Nous verrons ultérieurement comment on peut envisager les résultats de LANGLEY, en considération des méthodes employées à cette époque.

Nous sommes donc ainsi en plein accord avec les auteurs qui insistaient sur une sensibilité des fibres elles-mêmes à la nicotine (RAVENTOS, BARRY), mais nous allons plus loin que ces auteurs qui pensent encore à une susceptibilité spéciale du ganglion (cellules ganglionnaires ou fibres postganglionnaires). Pour nous, la sensibilité des neurones préganglionnaires est absolument élective, celle des fibres postganglionnaires étant pratiquement nulle, en dehors de toute action lésante. Seul, RAVENTOS avait trouvé une sensibilité des fibres postganglionnaires vis-à-vis de la nicotine, mais cet auteur s'est adressé aux fibres responsables du réflexe psychogalvanique de la Grenouille contenues dans le tronc du sciatique. Avant même de discuter le résultat, il faudrait être

sûr qu'il s'agit bien de fibres postganglionnaires sympathiques, ce qui n'est pas du tout démontré.

Enfin, récemment nous avons pris connaissance du travail antérieur au nôtre, de BOLSI et VISINTINI qui ont étudié par la méthode chronaximétrique l'action de la nicotine sur le ganglion cervical supérieur. On a vu que ces auteurs trouvaient une chronaxie plus élevée pour les fibres postganglionnaires et un temps de sommation propre au ganglion, ce que nous n'avons pas constaté. Pour eux, la nicotine agit en augmentant le temps de sommation du ganglion, augmentation qui n'est possible que dans certaines limites, l'augmentation de la fréquence étant limitée par la phase réfractaire des fibres préganglionnaires, et le temps de sommation ne pouvant dépasser le maximum consenti par les fibres de l'iris. Ainsi apparaîtrait l'inexcitabilité. Cette augmentation du temps de sommation serait bien sous la dépendance d'une variation de chronaxie des fibres préganglionnaires, mais les auteurs ont trouvé que la nicotine ne faisait que diminuer cette chronaxie, ce qui est en accord avec leurs conceptions, puisqu'ainsi l'hétérochronisme est accru entre fibres préganglionnaires et postganglionnaires.

Nous ne retiendrons de ce travail que l'interprétation proposée d'une action de la nicotine s'exerçant sur les fibres préganglionnaires, mais cette interprétation exacte était précaire puisqu'elle reposait sur des constatations expérimentales inexactes et en ce qui concerne l'excitabilité ganglionnaire normale, et en ce qui concerne l'action de la nicotine.

Nous devons maintenant nous demander si l'action de la nicotine, telle que nous venons de l'établir, peut, comme nous le supposons, nous éclairer sur le rôle de l'isochronisme dans la transmission ganglionnaire. Etant donné que les fibres préganglionnaires deviennent inexcitables en un point quelconque de leur trajet, en dehors de toute synapse, ceci est assez peu vraisemblable. On ne peut rapporter l'inexcitabilité à un hétérochronisme entre le neurone préganglionnaire de chronaxie augmentée et le neurone ganglionnaire de chronaxie normale.

Cependant, ceci n'est vrai, nous le verrons mieux dans un chapitre ultérieur, qu'en première approximation : il semble en effet que, sans qu'il y ait de sensibilité spéciale au niveau du ganglion, puisqu'il s'agit toujours d'une action sur les fibres préganglion-

naires, le blocage soit un peu plus précoce quand le badigeonnage est fait sur le ganglion, au niveau de la synapse. Nous discuterons cette question qui est plus nette dans le cas d'autres corps que la nicotine. Indiquons simplement que l'inexcitabilité est obtenue au niveau du ganglion quand la chronaxie a augmenté seulement de 3 à 5 fois sa valeur normale. Notamment, la méthode des injections ne permet pas d'obtenir les valeurs plus élevées qu'on obtient par application sur un point du nerf en dehors du ganglion. Ceci amènerait à supposer que ce n'est pas seulement l'intoxication, l'arrêt de la conduction dans les fibres qui détermine l'arrêt de la transmission entre les deux neurones, mais que cet arrêt est un peu plus précoce, étant sous la dépendance d'une augmentation trop considérable de l'écart des chronaxies des deux éléments. Nous avons d'ailleurs vu que la transmission ganglionnaire n'exige qu'un isochronisme très peu serré ; nous ne devons donc pas nous attendre à des disjonctions chronaxiques semblables à celles de la synapse neuromusculaire : ici une variation du simple au double de la chronaxie ne sera pas suffisante à arrêter la transmission. Le cas à envisager est non celui d'une curarisation de type curare, mais celui d'une curarisation du type strychnine, portant sur le nerf et non l'organe d'aboutissement, mais de sens inverse. Nous discuterons cette analogie, en étudiant le mécanisme intime du blocage que provoque la nicotine sur les fibres préganglionnaires elles-mêmes.

Si, au lieu d'employer la nicotine, on emploie des sels de cet alcaloïde, on obtient les mêmes résultats, preuve supplémentaire que des variations de *pH* ne sont pas à incriminer ; on sait d'ailleurs que c'est l'augmentation de la concentration en ions *H* qui augmente la chronaxie (H. FREDERICQ, M. NATTAN-LARRIER) ; nous avons vérifié nous-mêmes que l'alcalinisation n'avait qu'une action abaissante sur la chronaxie (1). Avec le sulfate de nicotine ou le tartrate de nicotine on retrouve la sensibilité élective des fibres préganglionnaires et les deux phases d'action. La seule dif-

(1) Cependant une alcalinisation plus poussée pourrait dans une seconde phase augmenter la chronaxie (L. LAPICQUE), comme dans le cas des décalcifiants, une telle action diphasique étant générale pour les agents gliocinétiques.

férence est une activité moindre : les taux de ces corps (évalués en nicotine) provoquent la même action qu'un taux inférieur de nicotine. Les phénomènes sont moins rapides, le blocage plus tardif, surtout les variations de la rhéobase sont moins accentuées : elle demeure longtemps constante, alors que la chronaxie s'est notablement élevée, puis son augmentation est très brusque, ainsi que l'inexcitabilité des fibres. Si, comme nous le verrons par la suite, l'élévation progressive de rhéobase traduit une diminution graduelle du nombre des fibres encore excitables, parce que moins touchées par le toxique, les sels de nicotine ayant une action plus lente, intoxiqueraient plus également les diverses fibres qui se bloqueraient de façon plus synchrone. Cette activité moins grande doit traduire l'influence de l'anion. LANGLEY avait déjà signalé un tel phénomène.

Les fibres de fonctions diverses que nous avons étudiées sur le ganglion cervical supérieur tant chez le Lapin que chez le Chat ou le Chien se comportent de même vis-à-vis de la nicotine, avec une sensibilité voisine. On retrouve des résultats identiques notamment chez le Chat dans les conditions de réponse à l'excitation unique. Il existe entre les divers sujets des différences individuelles légères de sensibilité à la nicotine : une même solution qui provoquait le blocage chez un Lapin, ne provoquera qu'une augmentation de chronaxie sans blocage chez un autre individu.

A quoi pouvons-nous attribuer une telle différence de sensibilité entre fibres préganglionnaires et fibres postganglionnaires ? Il est difficile de répondre : la différence de chronaxie est trop faible pour expliquer une telle variation de susceptibilité, peut-être faut-il penser que les fibres postganglionnaires sont adrénergiques et les fibres préganglionnaires cholinergiques, et que ceci traduit vraiment une différence fondamentale entre les deux séries de fibres. Seules les fibres cholinergiques seraient sensibles à la nicotine. Cette hypothèse, qui nous a été suggérée par L. LAPICQUE, est sans doute la plus satisfaisante, et nous allons voir que nous avons pu la confirmer en partie, mais elle ne paraît pas cependant avoir un caractère absolu, certaines fibres cholinergiques, les fibres postganglionnaires parasympathiques devant être également pas ou très peu sensibles à la nicotine. Ajoutons que la majeure partie des fibres préganglionnaires est myélinisée, tandis que la plupart des fibres postganglionnaires ne le sont pas,

ce qui, d'après GAUTRELET, pourrait expliquer en partie les différences de propriétés de ces deux sortes de fibres. Mais il existe des fibres amyéliniques sensibles à la nicotine, c'est le cas notamment chez les Crustacés.

Considérons maintenant l'ensemble des fibres préganglionnaires et étudions leur sensibilité à la nicotine. Nous constatons d'abord que toutes sont sensibles à la nicotine ; sur toutes son action est diphasique, stade de diminution, puis stade d'augmentation de la chronaxie, qui aboutit au blocage de la conduction dans la fibre, à l'inexcitabilité. Mais ce qui diffère d'une série de fibres à une autre — et souvent dans des proportions considérables — c'est la sensibilité.

Toutes les fibres préganglionnaires sympathiques sont à peu près également sensibles à la nicotine. Ainsi les fibres vasoconstrictrices contenues dans le tronc du grand splanchnique chez le Lapin ou le Chien ont la même sensibilité que les fibres du sympathique cervical. Or, toutes ces fibres ont, nous l'avons vu, des chronaxies voisines. Il arrive assez souvent que, quand les fibres vasoconstrictrices sont paralysées, l'excitation provoque une vasodilatation, les fibres vasodilatatrices n'ayant pas été également touchées.

Les fibres de fonction différente contenues dans un nerf complexe peuvent en effet ne pas présenter la même sensibilité à l'action de la nicotine. Nous avons étudié plus spécialement le phénomène dans le cas du nerf pneumogastrique du Chien, où nous avons retrouvé les résultats de D. T. BARRY et de A. et B. CHAUCHARD. Etant donné la grosseur du nerf, et pour éviter que les différences de sensibilité puissent être attribuées à une inégale pénétration du toxique au contact des diverses fibres, il y a intérêt à utiliser la méthode proposée par BARRY. Cette méthode consiste dans l'injection à l'intérieur de la gaine du nerf de la solution à étudier. Au préalable, on porte sur le nerf, à environ 3 cm. de distance l'une de l'autre, deux ligatures suffisamment serrées pour empêcher une trop rapide diffusion du liquide au delà des ligatures, assez lâches cependant pour ne pas léser l'élément nerveux lui-même. Ce procédé réduit au minimum la diffusion de la substance et assure son contact avec le plus grand nombre possible de fibres constitutantes, contact plus intime que celui qui résulte d'une simple application extérieure.

à la gaine. Dans d'autres expériences, nous avons fait des applications par notre méthode habituelle, et nous avons obtenu les mêmes résultats. Nous avons étudié parallèlement sur le pneumogastrique cervical les fibres centrifuges inhibitrices cardiaques et les fibres centripètes respiratoires, le seuil étant ici une inhibition respiratoire minima.

On a toujours une courte phase de diminution de chronaxie suivie d'une phase d'allongement, mais l'allure des variations dépend des chronaxies initiales des fibres. Il existe le plus souvent une différence de chronaxie entre fibres cardioinhibitrices et fibres centripètes respiratoires, mais ce sont tantôt les premières, tantôt les secondes qui présentent la chronaxie la plus grande. Or l'effet de la nicotine est plus précoce sur les fibres à chronaxie plus élevée : la phase de diminution y est plus courte, parfois même on n'a pas le temps de la déceler, et l'on note d'emblée une augmentation, tandis que les fibres de chronaxie plus faible sont moins touchées, ont une phase de diminution moins rapide, une augmentation plus lente. A la longue cette différence disparaît et l'augmentation se manifeste dans les deux cas : alors que la chronaxie des fibres les plus lentes a doublé de valeur, celle des fibres les plus rapides est multipliée par 5 ou 6. Si, comme cela arrive parfois, les fibres avaient des chronaxies égales, l'action de la nicotine est à peu près identique pour chacune d'elles. De plus les fibres cardioinhibitrices se bloquent toujours pour une augmentation de chronaxie plus faible que pour les fibres centripètes.

Ces diverses fibres ont une sensibilité légèrement inférieure à celle des fibres sympathiques : des solutions de nicotine à 0,03 % provoquent un blocage plus tardif que sur les fibres préganglionnaires sympathiques.

En ce qui concerne les fibres sécrétoires de la glande sous-maxillaire du Chien (corde du tympan), les expériences de J. HURYNOWICZ avaient montré sous l'action de la nicotine (0,03 %) une diminution considérable et persistante de la chronaxie. Nous avons retrouvé ces résultats dans toutes nos expériences : les mêmes doses de nicotine qui rendent les fibres préganglionnaires sympathiques inexcitables, diminuent de plus de la moitié, même des $\frac{3}{4}$ la chronaxie de la corde, qui ne revient à la normale qu'au bout de $\frac{3}{4}$ d'heure ou 1 heure. Plus la dose

de nicotine augmente et plus l'amplitude de la diminution est considérable. Il semblerait qu'il y ait là une action très différente des précédentes. En fait, il ne s'agit que de la première phase d'action. En répétant les applications ou les injections ou en augmentant beaucoup les doses, on arrive à obtenir une seconde phase d'augmentation. La chronaxie peut devenir beaucoup plus élevée que normalement (jusqu'à 20 fois si la nicotine a été mise en application). Enfin pour des doses plus élevées, on obtient l'inexcitabilité de la corde, c'est-à-dire de ses fibres préganglionnaires, puisque d'après LANGLEY, les fibres postganglionnaires nées du ganglion sous-maxillaire restent excitables.

L'étude de ces doses élevées n'est d'ailleurs possible qu'en employant des applications sur le nerf et non par injection ; même dans ce cas de petites quantités de nicotine atteignent la glande par diffusion ; il y a alors tendance à une sécrétion spontanée, qui gêne considérablement les mesures.

Si nous cherchons à nous expliquer ces différences de sensibilité entre les fibres parasympathiques et sympathiques, nous voyons qu'elles sont parallèles aux différences de chronaxie. On sait que, dans de nombreux cas, une telle relation entre la sensibilité pharmacologique et la chronaxie a pu être mise en évidence, certains poisons (curare L. et M. LAPICQUE) agissant davantage sur les structures rapides, d'autres (atropine M. LAPICQUE et C. VEIL), sur les structures lentes. Ici, ce sont les fibres dont la chronaxie est la plus petite qui sont le moins sensibles à la nicotine, que ce soit dans un même nerf ou pour l'ensemble des fibres. On peut en effet les classer dans l'ordre décroissant des chronaxies ou des sensibilités à la nicotine : fibres préganglionnaires sympathiques, pneumogastrique, corde du tympan.

Cette sensibilité à la nicotine n'est pas spéciale aux nerfs de la vie de nutrition : les fibres motrices volontaires sont également sensibles à la nicotine. Mais ici étant donné la faible sensibilité du nerf comparée à celle du muscle, la méthode des applications peut seule être employée, afin de ne pas intoxiquer le muscle, ce qui provoquerait la curarisation. M. LAPICQUE (1922) a en effet montré que le muscle strié de Grenouille subit de la part de la nicotine une action diphasique, diminution puis augmentation. Une solution à 0,005 % ne provoque que la diminution de chronaxie ; une augmentation notable avec curarisation est pro-

duite par des solutions à 0,01 %. C'est donc une sensibilité un peu plus grande que celle des fibres préganglionnaires sympathiques des Mammifères. Au contraire le nerf moteur correspondant (sciatique de Grenouille) est intoxiqué suivant les mêmes processus, mais seulement pour des doses plus fortes : d'après L. et H. MAZOUÉ la solution optima serait à 0,1 % environ. Nous avons vérifié ces résultats dans des mesures comparatives sur le nerf et le muscle avec J. CHAUCHARD, et nous les avons étendus aux nerfs moteurs des Mammifères. Celui-ci a une sensibilité plus faible que celle de la corde du tympan. Les doses faibles de nicotine sont sans action, puis on note une diminution notable de chronaxie. Avec des doses plus élevées enfin on a la phase d'augmentation, la chronaxie atteint 4 à 5 fois sa valeur normale. Il est assez difficile d'obtenir le blocage qui nécessite des solutions concentrées (plus de 1 %). La sensibilité pharmacologique des fibres motrices volontaires est donc liée à leur niveau de chronaxie.

Les fibres centripètes sont également sensibles à la nicotine et cette sensibilité est plus forte pour les fibres centripètes vagues dont la chronaxie est plus élevée (voir page 120) que pour les fibres centripètes volontaires du sciatique (H. MAZOUÉ). Si nous considérons l'ensemble des fibres centrifuges sensibles à la nicotine, nous voyons qu'il s'agit de tous les neurones nés de l'axe encéphalorachidien : fibres préganglionnaires ou fibres volontaires, c'est-à-dire (voir figure 16) de tous les neurones qui transmettent périphériquement leurs effets de façon rapide, isochrone, et pour lesquels on a envisagé un mécanisme spécial de transmission cholinergique. La sensibilité à la nicotine est un caractère de plus qui permet de rassembler toutes ces fibres en une seule famille. Nous avons vu qu'elles sont toutes interchangeables dans les phénomènes de régénération. Mais dans cette série la sensibilité à la nicotine est proportionnelle à la chronaxie : plus celle-ci est grande et plus les fibres sont sensibles.

Au contraire les fibres postganglionnaires sympathiques, bien qu'ayant une chronaxie assez élevée ne sont pas sensibles à la nicotine : ce sont des fibres adrénérergiques irremplaçables par les précédentes. Quant aux fibres postganglionnaires parasympathiques qui sont également cholinergiques, nous n'avons pas pu vérifier leur sensibilité à la nicotine, mais étant donné qu'elles

fonctionnent encore pour les doses déjà considérables qui rendent inexcitables des fibres préganglionnaires, aussi peu sensibles que celles de la corde du tympan, c'est que leur sensibilité est également sinon nulle, du moins très faible. Ce sont donc toutes les fibres nées en dehors de l'axe encéphalorachidien qui sont insensibles à la nicotine. Faut-il voir là le fait que ces fibres sont les fibres qui innervent des organes lents, dont le mode de transmission est hétérochrone, diffus ? Il ne semble pas car cette qualité paraît plutôt liée à l'organe d'aboutissement. Les fibres préganglionnaires adrénalinosécrétrices quoique à transmission itérative, nous le verrons, sont sensibles à la nicotine comme les autres fibres préganglionnaires sympathiques. Rappelons encore la plus grande teneur en acétylcholine des fibres préganglionnaires qui les oppose également aux fibres postganglionnaires.

Cette sensibilité des diverses fibres à la nicotine n'est qu'un des aspects du mode d'action de la nicotine qui est un poison protoplasmique général et qui agit sur toutes les cellules de la même manière : diminution, puis augmentation de la chronaxie. C'est ainsi qu'elle agit directement sur les cellules glandulaires (glande sous-maxillaire) qui sont spécialement sensibles, sur les fibres musculaires lisses (estomac, fibres vasomotrices, etc...), sur les fibres myocardiques. Ces modifications ont pour conséquence des modifications des temps de sommation des nerfs correspondants.

Nous nous sommes demandé si les fibres nerveuses motrices des Invertébrés, qui sont un peu analogues à des fibres postganglionnaires et qui sont peu ou pas myélinisées étaient ou non sensibles à la nicotine. Nous avons utilisé un crustacé Macroure, l'Ecrevisse (*Potamobius leptodactylus Eschscholtz*), et avons comparé l'action de la nicotine sur l'excitabilité des deux systèmes neuromoteurs antagonistes des pattes locomotrices et celle de la chaîne abdominale motrice de la nageoire caudale. L'anode était un tortillon d'argent introduit dans l'anus, la cathode une anse d'argent glissée par une légère brèche de la carapace, sous le nerf d'un des trois premiers appendices locomoteurs, dans l'ischio-podite, pour observer la fermeture de la pince ou l'abduction du propodite ; sous la chaîne abdominale à sa partie moyenne pour observer la flexion de la nageoire caudale. L'excitabilité était étudiée avec le circuit de mesure de chronaxie par décharges de

condensateurs. Rappelons que nous avons montré que, prenant pour seuil la plus petite réponse du muscle entraînant un mouvement perceptible, on obtenait pour les divers mouvements examinés, des constantes chronologiques caractéristiques de la vitesse du mouvement chez l'Ecrevisse, comme chez le Homard, ce qui confirmait les résultats obtenus, sur des Crustacés divers par L. et M. LAPICQUE, A. et B. CHAUCHARD, C. VEIL, H. MAZOUÉ. On trouve, sur une Ecrevisse en bon état, aux centres nerveux intacts, des valeurs voisines de 0,3 msec. pour la flexion de la nageoire caudale, mouvement très rapide ; de 0,6 à 0,8 msec. pour la fermeture des pinces, de 1,5 à 2 msec. pour l'abduction ou l'ouverture des pinces, mouvement bien plus lent. La destruction des centres ou la section de l'appendice font, rappelons-le, dans les deux derniers cas, légèrement baisser la valeur la plus basse (fermeture) et monter considérablement la valeur la plus élevée (abduction). Il ne s'agit donc pas chez les Crustacés d'une différence de chronaxie créée sous l'influence des centres dans des systèmes neuromusculaires constitutionnellement identiques. Ici les deux systèmes antagonistes ont vraiment des rapidités fonctionnelles différentes liées vraisemblablement à leur constitution histologique un peu différente : JASPER et PÉZARD ont en effet constaté des différences de structure entre les muscles antagonistes.

Ce n'est pas le lieu de discuter ici la question de savoir si les constantes chronologiques sont ou ne sont pas, chez les Crustacés, de vraies chronaxies. Bornons-nous à rappeler ce que nous disions dans un de nos récents travaux sur ce sujet :

« Bien que les constantes chronologiques fournies par l'expérience soient ici, comme dans toutes nos recherches chez les Crustacés, caractéristiques de la vitesse fonctionnelle de l'appareil considéré et comparables à celles fournies dans la série animale par les systèmes de même vitesse, qu'elles présentent de plus des variations systématiques au cours des processus physiologiques ou des actions pharmacologiques, qu'enfin elles ne soient pas trop différentes des chronaxies mesurées à l'oscillographe par MONNIER et DUBUISSON, il ne serait plus possible, à la suite de la démonstration de L. LAPICQUE, basée sur les travaux de MONNIER et JASPER, en raison des processus de sommation d'influx interposés entre le stimulus et la réaction

« musculaire, de considérer de telles constantes, chez les Crus-
« tacés, comme de véritables chronaxies. Sans revenir sur cette
« question d'un grand intérêt théorique, nous ne pensons pas
« qu'en pratique la mesure par la méthode habituelle avec appré-
« ciation d'un seuil musculaire, de constantes chronologiques de
« l'excitabilité, soit à rejeter chez les Crustacés. Ici, comme chez
« les autres animaux, elle continue toujours à être simplement
« le moyen d'étude commode qui nous donne en première ap-
« proximation la possibilité de chiffrer à l'aide de valeurs non
« absolues, mais comparables entre elles, les caractéristiques
« chronologiques, c'est-à-dire la rapidité fonctionnelle d'un tissu
« et ses variations. »

L'étude des effets de la nicotine va d'ailleurs nous en donner une nouvelle démonstration.

L'application sur le nerf pendant une minute, ou l'injection locale de nicotine à 0,6 gr. %, provoque pour la constante de temps du mouvement d'abduction une diminution du tiers, suivie d'une augmentation qui double ou triple les valeurs initiales ; dans le cas de la fermeture de la pince, l'effet est plus faible : en général longue phase de diminution, suivie d'une phase inconstante de légère augmentation. Sur l'abdomen, on note une légère diminution. Il s'agit bien là d'une action de la nicotine, car le lavage ramène aux chiffres initiaux. Alors qu'une solution moins concentrée (0,3 gr. %) n'a qu'une faible action (diminution de constante de temps de l'abduction) une solution plus concentrée (1,5 %) conduit l'abduction après une diminution ample et courte qui peut passer inaperçue à des valeurs 6 à 7 fois plus élevées que normalement ; pour la fermeture de la pince, les variations de même sens sont plus lentes et moins amples, mais l'augmentation devient souvent très rapide et aboutit à une phase transitoire d'inexcitabilité, qui cesse par lavage prolongé. C'est un phénomène comparable à celui qui se produit sur les fibres cardio-inhibitrices et inhibitrices respiratoires du pneumogastrique du chien : les fibres les plus rapides du nerf sont bien, là aussi, les moins sensibles à la nicotine, mais ce sont toujours les fibres cardio-inhibitrices qui, plus fragiles, comme ici celles du mouvement de fermeture, deviennent les premières inexcitables. Enfin sur l'abdomen, la même solution augmente légèrement, après une phase de baisse, la constante de temps.

Nous avons donc pu, à l'aide de la méthode chronaximétrique, démontrer l'identité du mode d'action de la nicotine sur l'excitabilité chez les Mammifères et chez les Crustacés. C'est l'excitabilité des fibres nerveuses seules qui est modifiée, et les diverses fibres sont d'autant plus sensibles que leur vitesse fonctionnelle est plus petite, leur constante chronologique plus élevée : le système neuromoteur de flexion de la nageoire caudale est moins sensible que celui de fermeture des pinces, et ce dernier que celui d'abduction des pattes, loi analogue à celle que nous avons notée sur les fibres cholinergiques des Mammifères.

D. T. BARRY et A. et B. CHAUCHARD ont obtenu des résultats semblables sur le nerf de Crabe, mais sans étudier plusieurs systèmes neuromoteurs.

Cette sensibilité des fibres nerveuses des Crustacés à la nicotine les éloigne des fibres post-ganglionnaires sympathiques des Mammifères (fibres adrénérgiques) et n'est pas en faveur du rapprochement que sollicitait la disposition anatomique. Elle les rapproche au contraire des fibres cholinergiques des Mammifères, leur sensibilité étant voisine de celle des plus rapides d'entre elles. Mais on sait que la possibilité d'un fonctionnement cholinergique des nerfs des Crustacés est niée par BACQ, bien que pour d'autres auteurs, elle soit admise (présence de cholinestérase (MARNAY et NACHMANSOHN), d'acétylcholine (E. CORTEGGIANI), tout au moins pour les centres nerveux.

* * *

Il resterait à envisager le mécanisme intime du blocage de la fibre nerveuse par la nicotine, et de son retentissement sur la transmission synaptique. Nous y reviendrons après avoir vérifié la généralité des résultats obtenus avec la nicotine et leur application aux agents nicotiniques.

Les deux phases de l'évolution chronaxique, diminution et augmentation obtenus avec la nicotine comme avec beaucoup d'agents (L. et M. LAPICQUE) correspondent-elles respectivement au stade d'excitation, et au stade de paralysie ? Pouvons-nous dire qu'il y a excitation puis paralysie des neurones pré-ganglionnaires, comme on disait qu'il y avait excitation et paralysie des cellules ganglionnaires ? Il semble bien qu'il en soit ainsi :

il y a correspondance absolue entre les deux ordres de phénomènes. D'autre part nous avons vu qu'une diminution de la chronaxie traduisait une excitation cellulaire, une augmentation de chronaxie, une inhibition cellulaire. Il en est d'ailleurs bien ainsi lors de l'action de la nicotine sur le muscle strié, où cette conception s'appuie et sur l'activité fonctionnelle du muscle et sur les variations de son imbibition (M. LAPICQUE), sur les divers muscles lisses, les cellules glandulaires, les cellules pigmentaires (BEAUVALLET), le système nerveux central (RIZZOLO). Cependant cette question demande, nous le verrons, à être discutée et nous y consacrerons un chapitre spécial.

TABLEAU D'EXPÉRIENCES

(Action de la nicotine).

**1° Fibres sécrétrices (sympathique et corde du tympan)
de la glande sous-maxillaire du chien.**

I. — 25 mars 1935. Chien de 9 kgr.

	Sympathique pré-g.		Corde pré-g.	
	VRh	Cw	VRh	Cw
	—	—	—	—
	31	400	19,5	20
15 ^h 30	Injection de 1 cc. de nicotine à 0,03 %. Sécrétion.			
15,35	25	700	30	15
15,50	30	600	24	15
16,08	33	320		
16,20	33	300		
16,50	30	350	13	20
18,05	Injection de 2 cc. nicotine id.			
18,10	19	700		
18,20	35	600	22	30

II. — 27 mars. Chien de 8 kgr.

	Sympathique				Corde du tympan	
	Préganglionnaire		Postganglionnaire			
	VRh	Cw	VRh	Cw	VRh	Cw
16 ^h	35	320	30	300	21	50
16,10	Injection de nicotine id., sécrétion spontanée.					
16,17	53	200				
16,30	25	900			18	35
16,45	95		50	400		
16,55	Inexcitable		50	400		

III. — 4 avril. Chien de 15 kgr.

16 ^h 5	7	350	31	250	8	45
16,16	Injection de nicotine.					
16,24	30	350				
16,35	Inexcitable		50	300		
17	Inexcitable		50	300	5,5	25
17,30	80		45	250		

IV. — 6 mai. Chienne de 15 kgr.

		Corde du tympan	
		VRh	Cw
16 ^h 10		19	30
16,25	Injection de 0,25 cc. de nicotine id.		
16,27		25	10
16,30		25	15
16,40		26	20
16,50		25	25
17,15		32	30

V. — 10 mai 1935. Chien de 16 kgr. Fibres préganglionnaires sympathiques.

		Circuit shunté		Circuit déshunté	
15 ^h 30		31	300		
15,44	Injection de 2 cc. nicotine à 0,0075 %. Pas de sécrétion.				
15,49					
15,55					
16		58			
16,5		67			
16,10				22	650
16,20				26	>1.100
16,56		40	700		
17,4		35	650		
17,10		34	600		
17,25		35	550		
17,35				10	200
17,40		35	300		
17,53	Injection de 1 cc. id.				
18,1		36	250		
18,6		36	300		
18,18		39	350		
18,30		44	500		
18,33		47			
18,45				11	600
18,53		51			
19				11	500

VI. — 20 mars 1936. Chien de 14 kgr. Fibres postganglionnaires sympathiques.

16 ^h	17	70
	Application de nicotine à 0,75 %.	
16,10	16,5	50
16,20	16,5	50
16,50	11	60
17,10	12	70

VII. — 20 mars 1936. Chien de 14 kgr. Corde du tympan.

17 ^h 40	20	80
	Application de nicotine à 0,75 %.	
17,55	25	65
18,05	15	25
18,20	25	20
	Application de nicotine à 1,5 %.	
18,45	30	40
18,55	15	150
19,10	20	400

VIII. — 2 avril 1936. Chien de 5,5 kgr. Corde du tympan.

16 ^h	6	50
	Applic. de nicotine à 0,6 % pendant 30 sec.	
16,25	10	1.000
16,40	15	900
17,25	20	500
18,5	10	100

2° Fibres du sympathique cervical du Lapin.

a) *Fibres dilatatrices de la pupille.*

I. — 13 juin 1935.

	Fibres pré-g.	
	2	100
15 ^h 45	Injection de 1 cc. de nicotine à 0,0015 %.	
15,50	6	70
15,55	8	100
16	8	145
16,10	12	110
17,6	4	100

II. — 18 juin 1935.

	Fibres pré-g.		Fibres post-g.	
	7	150	7	120
9 ^h 33	Nicotine (0,3 %) sur pré.		Même applic. sur post.	
9,50				
9,59				
10,9	> 90		27	150
10,10	Inexcitable		40	150
10,27			35	130

III. — 20 juin 1935.

	Fibres prég.		Fibres postg.	
16 ^h	2,2 ₁	100	40	70
16,5	Nicotine 0,03 % sur pré.			
	40	300	30	70
16,12			applic. id. sur post.	
16,15	> 95		40	70

IV. — 3 juillet 1935.

	Fibres prég.		Fibres postg.	
16 ^h	6	140	40	110
16,05			Applic. nicotine à 0,03 % sur post.	
			42	150
16,25			42	100
16,30	Applic. id. sur pré			
16,40	42	480	40	150
16,50	45	300		

V. — 4 juillet 1936.

15 ^h 20	6	70	6	50
15,30	—	—	1 min. nicotine sur post.	
15,32	7	70	17	60
15,35	1 min. nicotine sur pré.		—	—
15,37	7	150	17	70
16,00	2	90	—	—
16,25	1 min. nicotine sur pré.			
16,27	18	350	18	70
16,40	1	150	—	—
16,45	—	—	1 min. nicotine sur post.	
16,47	10	100	30	70
17,00	1 min. nicotine sur pré.			
17,05	47	550	30	70
17,20	10	500	20	70

VI. — 30 mars 1936.

	Fibres prég.		Fibres postg.	
15 ^h 30	5	90	5	50
15,35	Applic nicotine à 0,03 % pré.			
15,40	7,5	170		
15,55			Applic. nic. 0,3 % post.	
16	10	220	7	40
16,20	15	200	8	40
17			7,5	50
17,5			Applic. nic. 0,6 % post.	
17,10			10	50
17,20	30	220		
17,55			7	40
17,40			Nicotine pure	
			30	70

b) *Fibres vasoconstrictrices de l'oreille.*

I. — 9 juillet 1935.

15 ^h 30	20	100	10	70
15,40	—	—	1 min. nicotine à 0,03 % sur post.	
15,42	15	100	10	70
15,50	1 min. nicotine sur pré.			
15,52	20	600	16	55
16,05	25	400	16	60
16,30	28	300	16	70

II. — 23 mars 1936.

	Fibres pré ^g .		Fibres post ^g .	
16 ^h 05	5	70	5	50
16,10	Nicotine à 0,75 % pré.			
16,12	85		Applic. id. sur post.	
16,25	Inexcitable		5	
16,30			5	70
17			6	60
17,05			Applic. nicotine 1,5 %	
17,10			5	50
18			8	40
18,35			20	50

c) *Sels de nicotine.*

I. — 16 décembre 1936. Sulfate de nicotine. Fibres préganglionnaires irido-dilatatrices.

	8	120
16 ^h 50	Applicat. sol. à 0,3 %	
16,55	5	100
17,5	5,5	120
17,45	2	400
18	2	800

II. — 22 janvier 1937. Tartrate de nicotine id.

	Fibres pré ^g .	
	10	110
16 ^h 15	Applic. nicotine à 0,3 % (tartrate).	
16,20	8	70
16,40	6	320
17	5	400
17,20	6	300

III. — 5 février 1937. Tartrate de nicotine.

	Fibres prég.		Fibres postg.	
	2,5	200	10	180
15,37	Applic. nicotine (tartrate) à 4 %.			
15,43	20	300		
17,20	20	900	Id. sur post.	
17,55	Inexcitable		30	150

3° Fibres vaso-constrictrices du splanchnique.

I. — Expérience du 17 juin 1935. Lapin.

	30	500
Application de nicotine (0,0075 %).		
3 minutes après	25	780
5 minutes après	30	800
Application de nicotine 0,03 %.		
2 minutes après	96	—

II. — Expérience du 21 juin 1935. Chien de 17 kgr.

	10	120
Application de nicotine (0,03 %).		
1 min. après	5	80
7 min. après	5,5	100
10 min. après	7	300
15 min. après	15	300

III. — Expérience du 19 décembre 1935. Chien de 8 kgr.

	25	600
Application de nicotine 0,03 %.		
5 min. après	10	990
15 min. après	15	1.000

4° Fibres centripètes et centrifuges du pneumogastrique.

I. — Expérience du 4 février 1936. Chienne de 9.500 kgr. chloralosane pneumogastrique droit non lié, circuit déshunté :

	Fibres centripètes		Fibres centrifuges	
	3	100	16,5	40
Application de nicotine (0,03 % pendant 1 minute).				
3 min.	3,5	80		
5 min.			28	30
18 min.			23	60
23 min.	9	250		
28 min.			20	82
33 min.	9	300		
68 min.	8,5	250		
73 min.			Inexcitables	

II. — Expérience du 30 janvier 1936. Chienne de 17,500 kgr., chloralosane, pneumogastrique gauche intact ; circuit déshunté.

	4	70	34	150
Application de nicotine (0,03 % pendant 1 min.).				
16 min.	4	100	32	280
23 min.			28	350
30 min.	16	170		
80 min.	28	300	30	270

5° Nerfs moteurs des Crustacés.

I. — Expérience n° 13. 7 novembre 1937. Circuit déshunté. 2^e patte droite.

	Fermeture		Abduction	
	V	C	V	C
	1	70	1,8	190
Nicotine à 0,6 % pendant 1 min.				
2 min. après	1,4	50	1,4	120
5 min. après	3	100	1,5	700
10 min. après	3	100	3	1.000
Lavage				
60 min. après	8	100	3	200

Chaîne abdominale. Circuit déshunté.

II. — Expérience n° 6. 8 octobre.

III. — Expérience n° 9. 19 octobre.

	V	C		V	C
	2,4	150		4,3	57
Nicotine à 0,6 %			Nicotine à 1,2 %		
10 min. après	3	90	5 min. après	5	57
30 min. après	3,6	60	10 min. après	3	115
50 min. après	4,3	200	15 min. après	4	115
			20 min. après	3,5	50



CHAPITRE IV

Les agents modificateurs de l'excitabilité des fibres sympathiques.

Nous sommes parvenu à la conception que la nicotine n'exerçait pas de pouvoir spécial au niveau des ganglions, puisque la sensibilité à la nicotine est également propre à l'ensemble du neurone préganglionnaire. Comme ce corps était le type des poisons ganglionnaires, les agents dits « nicotiniques » doivent exercer une action analogue. C'est ce que nos recherches ultérieures nous ont démontré : nous avons plus particulièrement envisagé le cas de la spartéine et celui de l'action nicotinique de l'acétylcholine. Mais dès lors que les effets nicotiniques n'étaient plus localisés au niveau du ganglion, ils devenaient comparables à ceux de divers autres corps dont nous avons montré l'action sur l'excitabilité propre des fibres nerveuses : agents sympatholytiques, ions K^+ et Ca^{++} , etc... Nous avons donc repris également l'étude de ces corps afin de comparer de façon plus précise leurs effets à ceux de la nicotine. Nous envisagerons dans les pages qui vont suivre successivement le cas de la spartéine, paralysant ganglionnaire classique, puis celui des sympatholytiques dont l'action sur les fibres sympathiques est essentielle, nous indiquerons ensuite les effets d'agents parasymphatomimétiques, parasymphatholytiques ou sympathomimétiques qui ne portent sur les nerfs qu'à doses élevées, leur action s'exerçant en général uniquement sur l'organe d'aboutissement. Nous terminerons en rappelant brièvement les modifications d'excitabilité produites par les ions K^+ et Ca^{++} . Les tableaux d'expériences sont groupés à la fin du chapitre. Comme précédemment, les voltages rhéobasiques sont exprimés en volts et les capacités chronaxiques en $m\mu F$.

* * *

La spartéine est bien connue pour exercer une action paralysante sur les ganglions, on admet généralement que cette action paralysante n'est pas précédée d'une action excitante. Nous avons recherché si, ici encore, le siège en était sur les fibres pré-ganglionnaires. Nous avons utilisé du sulfate de spartéine gracieusement fourni par la maison Houdé. Nos résultats montrent une analogie d'action avec la nicotine.

En application sur le sympathique cervical du Lapin et du Chat, la spartéine supprime l'excitabilité aussi bien au niveau des fibres pré-ganglionnaires que du ganglion. Si on suit l'évolution du phénomène, on constate une augmentation de la chronaxie dans la période qui précède l'inexcitabilité. Quelques particularités caractérisent l'action de la spartéine : tout d'abord l'absence de première phase de diminution de chronaxie, ce qui est en accord avec la notion classique que la phase paralytique n'est pas précédée d'une phase d'excitation avec ce corps. Ceci confirme que la phase d'excitation correspond bien à la phase de diminution de chronaxie. L'absence de première phase fait de la spartéine un corps plus commode que la nicotine pour l'étude du blocage de la conduction.

D'autre part l'action de la spartéine est, à doses comparables, plus rapide que celle de la nicotine. La chronaxie augmente rapidement, la phase d'inexcitabilité est courte, le retour aux valeurs normales rapide. Des applications successives assez rapprochées sont possibles, le nerf revenant complètement à l'état primitif. La spartéine se prête bien mieux que la nicotine à l'étude des phénomènes. Mais de plus, alors qu'avec la nicotine, la rhéobase s'élevait très rapidement dans les instants précédant l'inexcitabilité, rendant les mesures de chronaxie très difficiles, ici la rhéobase est bien moins variable : elle s'élève progressivement. On a le temps de suivre complètement l'évolution de la chronaxie : on arrive à obtenir des valeurs 8 à 10 fois (et même plus) supérieures à la valeur normale. C'est seulement alors que brusquement la rhéobase qui n'avait augmenté que modérément et progressivement, s'accroît rapidement et que les fibres deviennent inexcitables. Il en est de même lors du rétablissement

de l'excitabilité. Aussi est-ce avec la spartéine que nous avons pu préciser le mécanisme du blocage des fibres, ainsi que nous le verrons.

Vis-à-vis des fibres postganglionnaires, la spartéine ne se comporte pas exactement comme la nicotine : en effet la sensibilité des fibres postganglionnaires est bien moins grande que celle des fibres préganglionnaires, mais elle n'est pas nulle. Des doses qui rendent inexcitables les dernières sont presque sans action sur les fibres postganglionnaires, mais à doses plus élevées, la spartéine augmente également la chronaxie des fibres postganglionnaires. Nous verrons dans le chapitre suivant le rôle que peut jouer l'hétérochronisme trop considérable qui s'établit entre les deux neurones dans la suppression de la transmission, la spartéine étant le corps qui se prête le mieux à cette étude, en raison de l'augmentation moins rapide de la rhéobase.

* * *

C'est à l'étude du mode d'action des agents sympatholytiques que nous nous étions d'abord consacré. En effet, au cours de nos recherches sur l'excitabilité neurosécrétoire, ainsi qu'au cours des recherches antérieures de A. et B. CHAUCHARD, il avait toujours été constaté que les corps parasympathomimétiques (acétylcholine, etc...) parasympatholytiques (atropine) ou sympathomimétiques (adrénaline, etc...) n'exerçaient à dose juste suffisante pour ne pas provoquer de sécrétion spontanée ou de paralysie durable de la sécrétion, qu'une action périphérique sur les cellules glandulaires et n'avaient qu'une influence négligeable sur l'excitabilité des nerfs eux-mêmes. L'étude d'un sympatholytique de synthèse, de la série Fourneau, le pipéridinométhylbenzodioxane ou 933 F., nous montra pour la première fois une action paralysante d'origine purement nerveuse. Alors que ce corps, étant un excitosécréteur exerce une action facilitante, tant sur le sympathique que sur la corde du tympan (diminution des temps de sommation), il empoisonne les fibres sympathiques dont la chronaxie augmente, puis qui deviennent inexcitables. L'efficacité de l'excitation sympathique qui devrait être accrue de par la variation de l'excitabilité de l'organe d'aboutissement, est diminuée ou annulée, les fibres devenant inaptes à transmettre l'excitation.

Nous avons vu par la suite que la nicotine exerçait une influence tout à fait analogue sur les fibres sympathiques. Comme il s'agissait uniquement des fibres préganglionnaires et que pour la nicotine nous avons démontré l'insensibilité des fibres postganglionnaires, il importait de se rendre compte s'il en était de même pour le 933 F.

Mais nous ne nous sommes pas limité à l'étude de ce corps, nous avons également envisagé les sympatholytiques plus classiques, l'ergotamine (sous forme de tartrate d'ergotamine ou gynergène) et surtout l'yohimbine. Délaissant systématiquement ce qui concerne les effets sur l'organe d'aboutissement sur lesquels nous reviendrons quand nous discuterons les modalités de l'action sympatholytique, nous n'envisagerons que les modifications d'excitabilité des fibres préganglionnaires et postganglionnaires.

En ce qui concerne les fibres sympathiques préganglionnaires, en injection dans la circulation générale ou en applications sur les fibres, les sympatholytiques agissent de façon analogue à la nicotine. Nous l'avons constaté sur le ganglion cervical supérieur du Chien, du Chat et surtout du Lapin.

Ainsi pour l'yohimbine, si la solution est assez concentrée (5 mgr. pour 10 cc. d'eau physiologique par exemple), les fibres préganglionnaires deviennent d'emblée inexcitables. Avec une solution moins concentrée au contraire, par exemple 5 mgr. pour 30 cc., les fibres restent excitables, mais on note une augmentation progressive de leur chronaxie, qui double, triple, etc... la rhéobase d'abord peu variable augmente ; avec des doses suffisantes l'augmentation de rhéobase est telle que toute mesure devient impossible.

Existe-t-il comme pour la nicotine une phase préalable de diminution de chronaxie ? Les phénomènes sont moins nets, surtout avec l'yohimbine et souvent on ne constate pas cette phase. Elle existe cependant, mais est moins ample et moins durable qu'avec la nicotine, ce qui explique qu'elle passe facilement inaperçue. Le 933 F. et l'ergotamine montrent au contraire une phase de diminution de chronaxie plus marquée.

Dans le cas des fibres postganglionnaires, l'emploi de solutions peu concentrées est pratiquement sans effet, une solution qui rend inexcitables pour une courte durée les fibres préganglion-

naires ne touche pas les fibres postganglionnaires. Il y a analogie d'action avec la nicotine. Nous pouvons classer les agents sympatholytiques parmi les agents nicotiniques, c'est-à-dire parmi les corps qui rendent inexcitables les fibres sympathiques préganglionnaires. L'ensemble du neurone préganglionnaire est également sensible à la nicotine et le blocage peut s'obtenir en dehors de toute synapse.

Or, une telle conception des effets sympatholytiques n'est pas classique : on est habitué à considérer l'action sympatholytique comme purement localisée au niveau de l'organe d'aboutissement quelle que soit la manière dont on l'interprète ; nous montrons que ces corps exercent en plus, et pour les mêmes doses une action voisine de la nicotine.

C'est après avoir accompli ces recherches et être arrivé aux conclusions précédentes que nous avons pris connaissance du travail de Z. M. BACQ, signalé dans la première partie, où cet auteur venait de démontrer une action nicotinique, ou uniquement paralysante, ou excitante puis paralysante, avec divers sympatholytiques de synthèse. Mais il ne retrouvait pas cette action, avec l'yohimbine ou l'ergotamine et ne considérait pas comme nous cette action comme générale : « l'action nicotinique des substances mentionnées ci-dessus, écrit-il, n'est pas liée à leurs propriétés sympathicolytiques ou adrénolytiques, car j'ai personnellement vérifié, avec la technique ci-dessus que les sympathicolytiques classiques (ergotamine et yohimbine), n'ont aucune action sur les cellules ganglionnaires ». Notons pour la compréhension de cette dernière phrase que BACQ adopte ici la théorie classique de LANGLEY. Il admet que le siège d'action de ces corps porte sur les cellules ganglionnaires. La méthode chronaximétrique nous a montré qu'il en était autrement, ici comme pour la nicotine.

Cependant l'action nicotinique des sympatholytiques n'est pas aussi pure que celle de la nicotine. Il existe bien une différence de sensibilité entre les deux sortes de fibres, mais cette différence n'est pas absolue. La sensibilité des fibres postganglionnaires n'est pas nulle, elle est seulement bien plus faible. L'emploi de solutions plus concentrées, celles qui rendent les fibres préganglionnaires d'emblée inexcitables (par exemple yohimbine à 5 mgr. p. 10) provoque après une courte phase de diminution,

une augmentation de chronaxie qui double ou triple, la rhéobase augmentant également, mais jamais avec les doses employées, nous n'avons obtenu l'inexcitabilité postganglionnaire. Si on injecte le corps dans la circulation générale, on peut suivre parallèlement l'effet sur les fibres postganglionnaires et préganglionnaires : quand les préganglionnaires sont déjà fortement touchées les postganglionnaires sont indemnes, ce n'est que quand les préganglionnaires sont devenues inexcitables qu'on commence à noter une augmentation de chronaxie des postganglionnaires.

Ainsi s'explique que l'application sur le ganglion donne des résultats qualitatifs analogues à ceux obtenus par LANGLEY avec la nicotine : les fibres préganglionnaires deviennent inexcitables parce que leur portion terminale seule en contact avec le poison est inexcitable, tandis que les fibres postganglionnaires gardent une excitabilité en apparence normale, si on ne l'étudie pas quantitativement. Mais le même blocage peut être obtenu en un point quelconque de la fibre préganglionnaire.

Nous n'avons pas recherché systématiquement l'action des sympatholytiques sur l'excitabilité des diverses fibres préganglionnaires, mais les constatations faites au cours de toutes nos recherches avec l'emploi de ce corps nous ont montré une analogie supplémentaire avec la nicotine. Toutes les fibres préganglionnaires sympathiques sont à peu près également sensibles. Notons que A. et B. CHAUCHARD et D. T. BARRY (1937 *a*) ont obtenu une phase préalable de diminution de chronaxie assez marquée tant avec l'yohimbine que l'ergotamine sur les fibres vasoconstrictrices rénales.

En ce qui concerne les fibres parasympathiques le phénomène le plus marquant est dans tous les cas une diminution de chronaxie prolongée et de grande amplitude. Ceci se retrouve et sur la corde du tympan, et sur le pneumogastrique inhibiteur cardiaque ou excitateur de l'intestin, et sur les fibres vasodilatatrices du lingual, etc... Cette diminution est parfois précédée d'une augmentation transitoire. Pour les doses fortes, on note souvent une augmentation secondaire de la chronaxie. Il existe donc une analogie assez marquée avec la nicotine. Dans les deux cas l'injection d'une dose moyenne provoque et une augmentation de chronaxie suivie d'inexcitabilité du sympathique préganglionnaire et une diminution de chronaxie du parasympathique.

* * *

Etant donné cette action nicotinique des sympatholytiques, il importe, quand on constate pour un corps une action paralysante vis-à-vis de l'excitation sympathique, de préciser si cette action peut s'expliquer par un antagonisme périphérique sur l'organe d'aboutissement, ou si au contraire il s'agit d'un empoisonnement du nerf lui-même, les deux processus pouvant d'ailleurs coexister.

Tel est le cas pour la caféine : H. FRÉDÉRICQ et ses collaborateurs ont montré que ce corps et les autres dérivés xanthiques sont des poisons paralysants du sympathique cardiaque, du sympathique pupillodilatateur et vasoconstricteur. S'agit-il là d'une action périphérique ? Sans insister ici sur ce problème, disons simplement que, dans le cas du cœur, nous avons pu montrer que l'action de la caféine sur le myocarde favorise en réalité le sympathique aux doses considérées. Nous avons alors reconnu que la paralysie constatée était uniquement sous la dépendance d'une variation d'excitabilité des fibres sympathiques elles-mêmes, variation diphasique analogue à celle produite par la nicotine.

Les fibres parasympathiques, au contraire, moins sensibles, ne présentent à ces doses que la première phase de diminution de chronaxie. L'application de caféine sur des fibres préganglionnaires sympathiques les rend bien localement inexcitables. Nous n'avons pas recherché dans le cas de ce corps la sensibilité des fibres postganglionnaires.

Les effets paralysants de la spartéine sur le sympathique cardiaque sont également dus à l'action de ce corps sur les fibres sympathiques elles-mêmes.

* * *

Nous avons rappelé que parmi les quatre grands groupes d'agents pharmacologiques excitants et paralysants dans le domaine du système nerveux autonome, seuls les sympatholytiques exercent une action propre sur les fibres nerveuses aux mêmes doses pour lesquelles ils modifient l'excitabilité de l'organe d'aboutissement. Mais à des doses plus élevées, ou en application directe sur

le nerf, les autres types de corps modifieraient-ils aussi l'excitabilité nerveuse ? La question n'est pas sans intérêt puisque parmi ces corps figurent des parasympathomimétiques comme l'acétylcholine ou l'ésérine dont l'action sur les ganglions sympathiques est classique. L'action « nicotinique » de l'acétylcholine doit-elle recevoir la même explication que celle de la nicotine elle-même ?

Nous avons donc étudié les variations d'excitabilité des fibres préganglionnaires et postganglionnaires sous l'effet de l'acétylcholine : avec des doses élevées qui, en injection, provoqueraient des effets muscariniques considérables, on obtient une diminution très importante, de plus de la moitié de sa valeur, de la chronaxie des fibres préganglionnaires. Par la suite, ou pour des doses plus fortes, la chronaxie augmente et, suivant la même évolution qu'avec la nicotine, on aboutit à l'inexcitabilité de la fibre. Ces doses élevées d'acétylcholine ne modifient pas la chronaxie des fibres postganglionnaires. L'application de doses élevées d'acétylcholine sur un ganglion déterminera donc bien l'arrêt de la transmission par empoisonnement des fibres préganglionnaires. Mais il faut insister sur le fait que cette action nicotinique n'entre pas normalement en ligne de compte quand on injecte de faibles doses d'acétylcholine dans la circulation générale. Le ganglion ne présente une grande sensibilité à l'acétylcholine que si on l'introduit de façon intime par exemple dans la circulation locale du ganglion.

L'ésérine exerce des effets rigoureusement semblables à ceux de l'acétylcholine, et également diphasiques. Les fibres paraissent y être plus sensibles qu'à l'acétylcholine. Les variations de chronaxie constatées suffisent à expliquer l'action de l'ésérine : celle-ci porte comme précédemment, de façon élective, sur les fibres préganglionnaires.

L'atropine, sans action à faible dose, augmente à hautes doses ou en application la chronaxie des fibres préganglionnaires sympathiques. Son action est alors analogue à celle de la spartéine : absence de première phase de diminution de chronaxie, et sensibilité plus faible des fibres postganglionnaires. Cette action paralysante de l'atropine, rapportée aux cellules ganglionnaires, avait été déjà décrite, nous l'avons vu.

Au contraire l'adrénaline n'était pas considérée comme un agent actif sur les ganglions ; nous avons constaté qu'à hautes

doses, son action était identique sur les fibres préganglionnaires à celle de l'acétylcholine. La phase de diminution de chronaxie est plus facile à provoquer et il est fréquent qu'on l'obtienne déjà en injectant des doses pas trop fortes d'adrénaline. Mais ici, il ne semble guère y avoir de différence de sensibilité entre les fibres préganglionnaires et les fibres postganglionnaires, celles-ci étant également touchées.

* * *

Les ions K^+ et Ca^{++} dont on sait l'importance dans le domaine du système nerveux autonome, où ils exercent en général une action antagoniste — le Ca^{++} se comportant comme l'adrénaline et le K^+ comme l'acétylcholine (ZONDECK), vis-à-vis des muscles lisses et des divers organes effecteurs — ont également une influence sur l'excitabilité des fibres nerveuses. Les travaux de GLEY et J. J. BOUCKAERT, notamment, avaient montré que la présence de ces ions en quantité suffisante était nécessaire au maintien de l'excitabilité des nerfs sympathiques et parasympathiques, mais on ne pouvait conclure de leurs travaux s'il s'agissait vraiment de l'excitabilité nerveuse ou d'une conséquence de la variation d'excitabilité de l'organe d'aboutissement. Les recherches chronaximétriques (A. et B. CHAUCHARD et leurs collaborateurs ; J. J. BOUCKAERT, nous-même) ont décelé, à côté de l'action sur l'organe d'aboutissement une variation réelle de l'excitabilité nerveuse.

Nous avons constaté qu'en injections ou en application tant le K^+ que le Ca^{++} sous forme de chlorures diminuaient la chronaxie des fibres tant préganglionnaires que postganglionnaires du sympathique cervical. Par contre la décalcification (injection ou application d'oxalate de soude) produit un effet inverse (augmentation de chronaxie) aussi marqué sur les fibres préganglionnaires que sur les fibres postganglionnaires.

On observe des effets analogues sur toutes les fibres sympathiques ou parasympathiques. C'est notamment le cas pour la corde du tympan où de telles variations avaient déjà été décrites par A. et B. CHAUCHARD et J. HURINOWICZ. Avec le calcium, les variations sont opposées à celles qui ont été obtenues en général dans le système de la vie de relation (diminution de la chronaxie du nerf par les décalcifiants, tout au moins dans une première

phase, L. et M. LAPICQUE (1914). augmentation de la chronaxie des centres par le calcium, diminution par les décalcifiants d'après nos recherches avec L. LÉGER).

Les doses un peu élevées de potassium ont une seconde phase d'action où la chronaxie est augmentée. Ceci est en rapport avec les effets paralysants de l'ion K^+ qui ont été décrits.

* * *

Nous pouvons donc conclure de façon générale qu'il n'existe pas de sensibilité spéciale au niveau du ganglion. Tous les agents étudiés exercent leurs effets sur les fibres préganglionnaires suivant une action le plus souvent diphasique, excitante puis paralysante, la première phase pouvant parfois faire défaut, ou la seconde pouvant ne pas être obtenue aux doses habituelles.

Mais, alors que pour les uns, il s'agit d'une action importante obtenue aux mêmes doses pour lesquelles ils exercent également une action périphérique sur l'organe d'aboutissement, pour les autres, cette action sur les fibres nerveuses est une action secondaire qui nécessite de plus fortes doses que l'action périphérique. Tous n'ont pas cependant des effets semblables à la nicotine : en effet celle-ci est à peu près le seul corps à agir exclusivement sur les fibres préganglionnaires. Presque tous les autres corps agissent également sur les fibres postganglionnaires. Mais parmi ces derniers corps, il en est avec lesquels la susceptibilité des fibres préganglionnaires est bien plus grande que celle des postganglionnaires : ce sont les agents qui ont été considérés comme nicotiniques. D'autres au contraire agissent également sur les deux sortes de fibres. Si on applique ces différents corps sur le ganglion suivant la méthode de LANGLEY, seuls ceux qui agissent principalement sur les fibres préganglionnaires feront croire à un blocage du ganglion.

Il convient de noter cette différence de susceptibilité pharmacologique des fibres postganglionnaires vis-à-vis des diverses substances. Enfin il n'existe pas de corps qui exerce son action uniquement ou même principalement sur les fibres postganglionnaires. Dans aucune expérience il n'a été obtenu de paralysie, de blocage de conduction dans la fibre postganglionnaire.

Maintenant que nous avons localisé exactement le siège d'ac-

tion des diverses substances au niveau du ganglion, il convient de nous demander si nous pouvons en tirer des renseignements utiles pour la démonstration de la nécessité de l'isochronisme dans la transmission ganglionnaire.

Notons déjà que la transformation de nos idées sur l'action nicotinique ne paraît pas favorable à la conception d'une transmission chimique, puisque le siège d'action des diverses substances n'est pas postsynaptique, mais présynaptique, notamment en ce qui concerne l'acétylcholine. Nous reviendrons en détail sur cette question.

TABLEAU D'EXPÉRIENCES

A. SPARTÉINE.

1. — 30 novembre 1937. Dilatation pupille. Lapin.

		Fibres prég.	
		V. Rh.	Cw.
		—	—
		7	90
14 ^b 10	Applic. de spartéine à 0,2 % 1 min.		
14,20		10	250
14,30		12	250
14,45		8	150
14,50	Applic. id. mais 5 min.		
14,57		28	700
15,10		30	500
15,25		10	250
15,28	Applic. de spartéine à 0,6 % 5 min.		
15,35		Inexcitable	
16,15		50	100

2. — 3 décembre 1937. Dilatation pupille. Lapin.

		Fibres prég.	
		V. Rh.	Cw.
		—	—
		25	70
16 ^b 35	Application de spartéine à 0,5 % 5 min.		
16,40		90	
16,45		53	300
16,50		27	150
17,10		27	120

3. — 10 décembre 1937. Dilatation pupille. Lapin.

	Fibres pré-g.	
	V. Rh.	Cw.
	—	—
	6	70
14 ^h 50	Spartéine à 0,6 % 2 min.	
14,53	30	900
15	Inexcitable	
15,05	8	200
15,15	5	80

4. — 20 décembre 1937. Dilatation pupille. Lapin.

	Fibres pré-g.		Fibres post-g.	
	V. Rh.	Cw.	V. Rh.	Cw.
	—	—	—	—
	15	200	12	100
16 ^h 30	Spartéine à 0,6 % sur le ganglion (pré et post).			
16,40	Inexcitable		30	300
16,45	»		13	200
17,55	10	100	15	120

5. — 22 décembre 1937. Dilatation pupille. Lapin.

	Fibres pré-g.		Fibres post-g.	
	V. Rh.	Cw.	V. Rh.	Cw.
	—	—	—	—
	25	150	15	100
14 ^h 30	Spartéine à 0,6 % sur pré et post.			
14,40	Inexcitable		25	170
14,50	»		15	200
15,10	30	150	15	150

B. SYMPATHOLYTIQUES.

1. — Sympathique cervical du Lapin.

I. — 3 mars 1936. Lapin. Dilatation de la pupille.

	Fibres pré-g.		Fibres post-g.	
	VRh	Cw	VRh	Cw
	—	—	—	—
17 ^h	27	70	26	70
17,25	1 min. yohimbine 5 p. 10 cc. sur pré-ganglionnaires.			
17,27	Inexcitable			
18			45	60
18,02	1 min. yohimbine 5 p. 10 cc. sur post-gangl.			
18,03			28	50
18,05			37	100
18,10			45	170
18,30	80	»		
18,35			45	150

II. — 17 mars 1936. Lapin, vasoconstriction de l'oreille.

16 ^h 15	15	100	15	50
16,30	1 min. yohimbine 5 p. 30 cc. sur préganglionnaires			
16,31	20	100		
16,40	25	170		
16,55	40	190	15	50
17	1 min. yohimbine 5 p. 30 cc. sur post- ganglionnaires			
17,02			15	50
17,40	40	230		
17,45			11	30
17,37	43	240		
17,40			15	50
18	45	240	15	50
18,05	1 min. yohimbine 5 p. 10 cc. sur ganglion.			
18,15	70		15	50
18,20	1 min. yohimbine 5 p. 10 cc. sur post ganglionnaires			
18,30	90		17	70

III. — 31 mars 1936. Lapin. Fibres iridodilatatrices.

	70	12	50
16 ^h 45	Injection de 1/20 mgr. d'yohimbine.		
16,55	5	50	
17,10		45	50
17,20	90		
17,30		15	140
17,40		30	150
17,50	Inexcitable	45	100
18		25	90

IV. — 1^{er} avril 1936. Lapin. Id.

15 ^h 20	4	70	10	50
15,53	Applic. sur pré (30 sec.) de 933 F. à 0,005 %.			
	10	60		
16,15	10	300	9	50
16,24			Applicat. id. post 30 sec.	
16,27			11	40
16,30	10	150		
16,43			13	40
16,50	6	120		
16,55	Applic. id. de 1 min.			
17,5	14	200	22	70
17,35	Inexcitable		20	50
17,45			Applic. id. de 1 min.	
17,55			10	120
18,05			15	170

2. — Sympathique cervical du Chat.

2 juillet 1937. Chat de 3 kgr. Membrane nictitante. Excit. unique.

	3	50
15 ^h 45	Injection de 2 mgr. yohimbine.	
16,55	5,5	45
16,10	6,5	100
16,20	8	150
16,30	10	170

3. — Fibres sécrétrices de la glande sous-maxillaire
(corde du tympan et sympathique).

I. — 12 décembre 1934, chien de 11 kgr. Corde du tympan, 933 F.

16 ^h 15	10	30
16,20	Injection 20 mgr. 933 F.	
16,30	12	30
16,50	5,5	50
17	Injection id. légère salivation.	
17,20	13,5	25
17,35	10	100
17,40	12,5	40
17,45	14	30

II. — 21 décembre 1934. Chien de 12 kgr. Sympathique pré-g. 933 F.

16 ^h 30	33,5	175
16,50	Injection de 25 mgr. 933 F.	
17	54	140
17,5	22,5	100
17,30	30	160

III. — 24 janvier 1935. Chien de 12 kgr. 933 F.

	Corde du tympan		Sympathique pré-g.	
15 ^h 45	25	80	50	250
16	Injection de 25 mgr. de 933 F.			
16,5	33	30	50	500
16,30	35	25		
16,50			80	
17,35			50	250
17,45	Seconde injection de 933 F.			
17,50			50	200
17,55	37	26	32	400
18,5			50	400
18,10			85	

IV. — 1^{er} février 1935. Chien de 19,5 kgr. 933 F.

15 ^h 50	20	45	50	300
16,16	Inj. de 40 mgr. de 933 F. Légère salivation.			
16,32	36	30	50	500
16,40			65	
16,46			100	
17,10	23	30	Inexcitable	
17,25			105	
17,30			90	

V. — 1^{er} mars 1935. Chien de 8 kgr. Sympathique pré-g. 933 F.

	45	500
15 ^h 30	Injection de 15 mgr. de 933 F.	
15,36	12	400
15,40	22	900
15,48	25	500
16	Injection de 25 mgr. de 933 F.	
16,5	19	600
16,10	15	700
16,15	24	790
16,30	29	500

VI. — 15 mai 1936. Chienne de 20 kgr. Sympathique pré-g. Yohimbine.

16 ^h 38	20	100
16,52	Injection 1 mgr. yohimbine.	
16,55	20	120
17	17	260
17,10	17	220
17,20	17	200
17,22	Injection id.	
17,29	17	250
17,32	17	300
17,37	17	400
17,52	14	600

4. — Pneumogastrique et sympathique cardiaques. Chien.

25 février 1937. Chien de 7 kgr.

	Sympathique		Pneumogastrique	
	21	600	6	100
15 ^h 30	Injection de 1 mgr. de 933 F.			
15,40	20	500	9	70
15,50	10	900		
16,10	15	700	20	50

5. — Fibres vasoconstrictrices et vasodilatatrices (lingual) céphaliques.

14 mai 1937. Chien de 16 kgr.

	Sympathique		Lingual	
	20	500	40	300
16 ^b 10	Injection de 0,2 mgr. de Tartrate d'ergotamine.			
16,15				
16,18	30	600		
16,30			38	200
17	30	500	35	250
	Injection de 0,7 mgr. id.			
17,10	45	900	25	250

C. CAFÉINE.

I. — 29 mars 1937. Dilatation pupille. Lapin.

	Fibres pré-g.	
	9	50
14 ^b 45	Applic. caféine à 5 %	
14,50		
15	4,5	40
15,10	Applic. caféine à 10 %.	
15,12		
15,15	7	100
15,30	5,5	300
15,45	5	200
	4	50

II. — 28⁷ mars 1937. Sympathique cardiaque. Chien.

	Fibres pré-g.	
	13	100
14 ^b 30	Injection 1 cgr. caféine.	
14,40		
15	9	50
	Injection 20 cgr. caféine.	
15,10	11	50

D. ACÉTYLCHOLINE.

1. — 19 novembre 1937. Vasoconstriction de l'oreille. Lapin.

	Fibres pré-g.		Fibres post-g.	
	40	200	40	150
15 ^b 15	Application sur pré et post d'ach. à 5 %			
15,20				
15,30	25	100		
16,05	45	500		
	Inexcitable			
16,20			40	150
	—		40	150

2. — 16 novembre 1937. Dilatation de la pupille. Lapin.

	Fibres prég.	
	15	150
	Application d'ach. à 5 %.	
15 ^h 15		
15,20	10	300
15,30	11	400
15,40	15	800
15,55	17	1.000
16,05	20	1.000
16,25	50	1.000
16,30	90	

3. — 13 juillet 1938. Dilatation de la pupille. Lapin.

	Fibres prég.		Fibres postg.	
	20	100	18	70
	Application d'ach. à 0,5 % sur pré et post.			
2 min. après	25	50		
5 —	25	50	40	70
10 —	15	45	25	70

E. ESÉRINE.

6 avril 1938. Dilatation de la pupille. Lapin.

	Fibres prég.	
	10	100
	Applic. d'ésérine à 0,04 %.	
5 min. après	10	40
10 —	6	40
15 —	20	400
25 —	12	100
30 —	10	100

13 juillet 1938. Dilatation de la pupille. Lapin.

	Fibres prég.		Fibres postg.	
	20	100	18	70
	Application d'ésérine à 0,08 %.			
5 min.	20	25	13	70
15 min.	18	100	15	70

F. ATROPINE.

1^{er} juin 1938. Dilatation de la pupille. Lapin.

	Fibres prég. (base du ganglion)		Fibres postg.	
	10	200	40	150
	Application sur le ganglion d'atropine à 1 p. 500.			
5 min. après	25	Inexcitable	9	200
18 —	25	400		
30 —	30	200		

24 mai 1938. Dilatation de la pupille. Lapin.

	Fibres postg.	
	15	50
Applic. d'atropine à 1 p. 500.		
1 min. après	20	50
4 —	15	70
10 —	15	70
12 —	11	50
15 —	20	50

26 novembre 1937. Dilatation de la pupille. Lapin.

	Fibres pré-g.	
	10	200
Applic. d'atropine à 10 % sur pré.		
15 ^h 10		
15,17	10	200
15,20	14	250
15,40	13	400
16	13	400

15 octobre 1937.

Nerf splénique. Chien.

Fibres pré-g.	
25	380
Injection de 1 mgr. atropine.	
20	700

G. ADRÉNALINE.

25 novembre 1937. Dilatation pupille. Lapin.

	3		100	
	Adrénaline à 0,05 % sur pré.			
15 ^h 20				
15,25	3	70		
15,35	3,5	400		
15,45	2,5	200	40	90
15,50			Applic. adrénaline id.	
16			50	300
16,10			25	250

7 novembre 1934. Chien de 10 kgr.

Fibres sécrétrices de la glande sous-maxillaire.

	Corde du tympan		Sympathique pré-g.	
	8	45	20	380
Injection de 1/40 mgr. d'adrénaline.				
16 ^h				
16,5	8,5	40		
16,30	8	40	40	250

7 mai 1937. Chien de 7 kgr. 500. Fibres vasoconstrictrices (sympathique cervical) et vasodilatatrices (lingual).

Sympathique prég.		Lingual	
40	80	35	80
Injection de 1/200 mgr. adrénaline.			
40	70	45	60

H. ION Ca^{++} ET DÉCALCIFIANST.

I. — 8 avril 1935. Chien de 16 kgr.

	Corde du tympan		Sympathique			
			prég.		postg.	
15 ^h 30	3	15	30	40	18	30
16]	Injection d'oxalate de Na (10 cc. solution à 4 %).					
16,10	2	40			18	50
16,50			22	50		
16,55	3	15				
17,3	Nouvelle injection id.					
17,7	3,5	25				
17,40	Injection de $CaCl^2$ (20 cc. solution à 4 %).					
17,45	3	12	10	22		
17,55			40	20		
18,5	Injection id. (petite sécrétion).					
18,10	6	15	35	20		
18 20	Injection d'oxalate id.					
18,25			Inexcitable	30	45	
18,50	3	35	95			

II. — 15 mai 1935. Chienne de 20 kgr.

	Corde du tympan		Sympathique prég.	
17 ^h 45	20	60	14	600
18,17	Injection de $CaCl^2$ (20 cc. sol. à 4 %).			
18,25	32	30	18	150
18,45	Injection d'oxalate de Na (20 cc. sol. à 4 %).			
18,48	18	60	20	300

III. — 9 avril 1937. Chienne de 12 kgr.

	Corde du tympan		Sympathique prég.	
15 ^h 30	13,5	42	25	140
	Injection de 10 cc. Cl^2Ca à 4 %.			
	10	10		
16,5	14	15	24	130
	Injection de 5 cc. oxalate de soude.			
	16	20	28	130
			32	170

IV. — 6 avril 1937. Lapin. Fibres vasoconstrictrices de l'oreille

	Fibres prég.		Fibres postg.	
	15	70	20	50
16 ^h 30	Application de CaCl ² 4 %			
16,40	5	30		
16,50	9	40		
16,55			Applic. CaCl ² id.	
17			10	20
17,10			10	20
17,30	13	70		
17,40	Application oxalate Na 4 %.			
	25	70		
18	30	90		
18,2	Nouvelle application.			
18,10	45	250	15	50
			Applic. oxalate id.	
18,20			20	90
18,30	40	100	20	70

V. 13 avril 1937. Lapin. Fibres iridodilatatrices.

	13	100	18	70
16 ^h 20	Injection de 2 cc. oxalate à 4 %.			
16,30	30	150		
16,40	30	350		
16,50			9	120
16,55	28	400		
17,10	27	300	8	150
17,50	15	200		

VI. — 20 avril 1937. Lapin. Fibres vasoconstrictrices de l'oreille.

	25	80	10	80
15 ^h 15	Injection de 2 cc. oxalate de Na à 4 %.			
	10	100	10,5	90
16,5	5	140	3	150
16,35	5	170	7	170
17	12	200	13	200
17,25			13	200
17,30	13	170		

VII. — 14 avril 1937. Chienne de 13 kgr. Pneumogastrique et sympathique cardiaques.

	Sympathique		Pneumogastrique	
	20	310	8,5	70
15 ^h 15	Injection de 2 cc. CaCl ² à 4 %.			
	13	420	15	80
			10	50
			12,5	15
17 ^h	7	400		
17,25	Application Cl ² Ca 4 %.			
17,35	15	250		
	15	150		

I. ION K⁺.

I. — 11 avril 1935. Chien de 20 kgr.

	Corde du tympan		Sympathique	
	7	40	14	250
16 ^h 20	Injection de 10 cc. de KCl à 2 %.		Pas de sécrétion.	
16,30	29	10	20	100
16,40	Injection de 20 cc. id.			
16,50	13	20	15	150
17,30	10	10	47	350
17,45	Injection id.			
17,50	17	10	35	100

II. — 16 avril 1937. Chienne de 12 kgr.

	Corde du tympan		Sympathique	
	10	50	20	200
16 ^h 40	Injection de 2 cc. de KCl N/10.			
	15	30		
17	13	50	30	100
			30	150



CHAPITRE V

Blocage de la conduction et chronaxie.

La nicotine et les corps à action analogue rendent inexcitables les fibres préganglionnaires, arrêtent la conduction dans ces fibres, mais ce blocage est précédé d'une augmentation considérable de la chronaxie. Y a-t-il un rapport entre les deux phénomènes ? Telle est la question que nous devons maintenant aborder ; elle nous conduira à l'interprétation de ce qui se passe exactement à la synapse ganglionnaire.

De nombreuses études ont été entreprises pour élucider le mode d'action des agents qui interrompent la conduction nerveuse, mais aucune recherche systématique ne l'a encore été avec la méthode chronaximétrique, car, avec cette méthode, on a surtout envisagé des intoxications légères, sans blocage de conduction.

Les expériences de VERWORN, d'ADRIAN, etc... ont montré que le nerf normal suivait la « loi du tout ou rien », c'est-à-dire que les caractéristiques de l'influx nerveux produit en un point du nerf dépendent uniquement de l'état physiologique en ce point, et nullement de l'influx nerveux ou du stimulus excitant. L'influx nerveux n'est pas transmis passivement par le nerf ; il est refabriqué en chaque point sous l'impulsion de l'influx des régions voisines, suivant les possibilités actuelles de ce point. C'est ce que VERWORN appelait un fonctionnement isobolique. Il vaut mieux dire, puisque l'influx peut varier de place en place avec les conditions du nerf en chaque point, fonctionnement autobolique (L. LAPICQUE). Sur le nerf normal « l'hypothèse qui rend compte de la manière la plus satisfaisante de toutes les propriétés de la transmission nerveuse, écrit BREMER (1926), est celle qui a été proposée au siècle dernier par HERMANN et qui a été reprise et développée par LAPICQUE et R. LILLIE. Dans cette hypothèse l'onde de négativité fonctionnelle naît d'une dépolarisation

locale et transitoire au point d'application du stimulus. Le courant électrique qui résulte de cette négativité locale agit à son tour comme stimulus et excite à distance les fibres nerveuses, y faisant naître une nouvelle onde de négativité qui se propage ainsi de proche en proche en se régénérant ». Les expériences récentes de HODGKIN (1937) ont confirmé cette manière de voir.

Mais on n'a d'abord pas admis qu'il en soit de même pour un nerf soumis à un toxique : les expériences de GRUNHAGEN, SZPILMAN et LUCHSINGER, RAJMIST, DENDRINOS, BORUTTAU et FRÖHLICH, puis ADRIAN, etc... ont étayé la conception d'une conduction « décrémenteille » dans la région intoxiquée. La vitesse de l'influx serait progressivement freinée, son amplitude réduite, et au bout d'une certaine distance de conduction, vitesse et amplitude finiraient par s'annuler. Cette distance serait d'autant plus faible que le degré d'intoxication serait plus grand. Si la zone empoisonnée est plus courte que cette distance d'extinction de l'influx, il n'y a pas de blocage de la conduction, l'influx reprenant ses caractéristiques normales, en atteignant les régions saines, mais si la zone empoisonnée est plus grande, l'influx nerveux ne pourra plus se transmettre aux régions normales, il y aura blocage de la conduction. Pour une longueur donnée du nerf, intoxiquée, le blocage de la conduction s'obtiendra pour le degré d'intoxication susceptible d'annuler l'influx dans la distance considérée.

En fait, on avait constaté que la profondeur de l'intoxication nécessaire pour suspendre la conduction est d'autant plus faible que la longueur du nerf exposée est plus grande. Un stimulus porté en amont de la zone intoxiquée devient plus rapidement inefficace qu'un stimulus porté dans cette zone, ce qu'on interprétait par la plus grande longueur de nerf intoxiqué parcourue par le premier stimulus. Le nerf intoxiqué était donc considéré comme ne répondant pas à la loi du tout ou rien. Alors que sur le nerf normal les propriétés d'excitabilité et de conductibilité n'étaient que l'aspect différent d'un même phénomène, puisque l'influx étant refabriqué en quelque sorte de point en point, la conduction résulte de la mise en jeu de l'excitabilité des points successifs, et n'étaient par conséquent pas dissociable, on admettait qu'il en était autrement sur le nerf intoxiqué : le nerf pouvait n'être plus conducteur et cependant rester excitable.

C'est surtout KATO puis FORBES qui, avec leurs collaborateurs, ont démontré l'inexactitude de la théorie décrémentielle de la conduction dans le nerf intoxiqué. Utilisant les différents agents qui bloquent la conduction (narcotiques divers : éther, chloroforme, alcool, uréthane, chloral, cocaïne, etc..., asphyxie, solution sucrée, etc...), ils ont établi que dans une zone intoxiquée la loi du tout ou rien s'appliquait : à un degré d'intoxication donné correspondent des caractéristiques d'amplitude ou de vitesse de l'influx qui sont constantes d'un bout à l'autre de la zone. Il y a d'emblée passage brusque à un influx de vitesse et d'amplitude dépendant du degré d'intoxication. Si les apparences sont en faveur d'une variation progressive, cela tient uniquement aux phénomènes de diffusion qui créent une zone graduelle de transition entre région saine et région totalement intoxiquée. Cette zone a une longueur de 3 mm. dans le cas des narcotiques ; elle est plus grande dans le cas de l'asphyxie ou de solution sucrée. Si la région intoxiquée du nerf est assez grande (plus de 6 mm. avec les narcotiques), pour que les phénomènes de diffusion n'entrent pas en jeu, le blocage de la conduction s'obtient en même temps quelle que soit la longueur de nerf soumise au narcotique. Au-dessous de cette limite, il devient plus facile de bloquer un long segment, mais cela tient uniquement à la diffusion entre parties saines et partie intoxiquée.

Il n'existe pas de dissociation entre excitabilité et conductibilité : une portion non conductrice (excitation en amont inefficace) est en réalité inexcitable : elle ne répond pas à des excitations mécaniques. Si elle répond aux stimuli électriques, ce n'est qu'une apparence : le courant excitant porté dans la zone empoisonnée peut diffuser en aval jusqu'aux parties saines et les exciter, alors qu'il ne peut en être ainsi en amont. Cette diffusion du courant excitant peut s'exercer à des distances considérables supérieures à 1 cm., dans le cas de la bobine d'induction.

Dès lors, on considère que le mécanisme du blocage est le suivant : il se réalise quand l'intoxication a été telle qu'il ne se produit plus d'influx dans la zone empoisonnée (1).

1. Une variation de potentiel non propagée peut cependant se faire sentir par delà une zone de blocage (BLAIR et ERLANGER, HODGKIN), y provoquant des modifications d'excitabilité.

On voit qu'avec cette nouvelle conception aujourd'hui généralement admise, le blocage dépend uniquement des modifications de l'état physiologique des régions intoxiquées. Or, nous savons que pour caractériser l'état physiologique d'un nerf, on ne doit pas s'adresser seulement à la valeur de l'intensité liminaire, comme on le fait d'habitude, mais à celle de la constante de temps, de la chronaxie. L'influx en un point d'un nerf est en relation avec la chronaxie en ce point. Il est donc particulièrement intéressant de rechercher les variations de la chronaxie au cours du blocage, pour quelles valeurs de la chronaxie il y a interruption de l'influx, sans naturellement leur accorder un rôle exclusif.

* * *

Etant donné que les agents nicotiniques bloquent, à faibles concentrations, la conduction dans les fibres préganglionnaires sympathiques, nous nous trouvons en présence d'un cas particulièrement favorable pour étudier le phénomène.

A faibles doses, ces agents, nous l'avons vu, provoquent une simple augmentation de la chronaxie, sans variations systématiques de la rhéobase, il n'y a pas d'arrêt de la conduction. A plus forte dose, il en est tout d'abord de même, mais il arrive un moment où la chronaxie continuant à s'élever, la rhéobase, elle aussi, s'accroît considérablement, rend toute mesure impossible, puis les fibres deviennent inexcitables. Cette augmentation de rhéobase traduit le blocage de la conduction : il y aurait un blocage progressif des diverses fibres du nerf inégalement touchées par l'application toxique, nécessitant une intensité de plus en plus forte pour les atteindre ; cet accroissement de l'intensité permettrait également par diffusion d'atteindre des régions encore excitables en aval. Telles seraient les causes des variations de la rhéobase. Mais ce qui est essentiel dans le blocage de la conduction, ce ne sont pas ces variations de la rhéobase, mais les variations de la rapidité fonctionnelle du nerf que mesure la chronaxie. L'augmentation de rhéobase est en général secondaire à l'augmentation de chronaxie. Le cas est particulièrement net avec la spartéine : la chronaxie a dépassé plusieurs fois sa valeur normale alors que la rhéobase n'a pas encore bougé. Plus la montée de la rhéobase est tardive et plus on peut mesurer longtemps

la chronaxie : celle-ci augmente toujours et finit par atteindre des chiffres 8 à 10 fois plus élevés que normalement. Tout se passe bien comme si c'était cette modification de l'activité du nerf qui rendait la zone empoisonnée inapte au fonctionnement. Ceci confirme les conceptions de KATO : il y a arrêt de la conduction pour une certaine modification du nerf que la chronaxie permet d'évaluer.

La figure 22 schématise nos résultats : tout se passe comme si

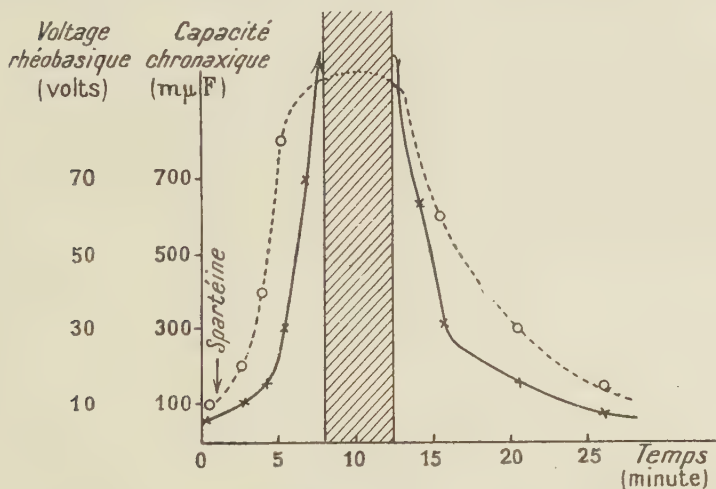


FIG. 22. — Schéma de l'évolution de l'excitabilité lors d'un blocage de conduction avec augmentation de chronaxie. En pointillé la chronaxie, en trait plein la rhéobase.

avec de hautes doses, comme avec de petites doses de substance, on tendait vers un maximum de chronaxie, mais avec ces hautes doses ce maximum est virtuel, non mesurable, parce que la zone intoxiquée n'est plus apte à fonctionner, en raison même de la modification profonde du nerf que traduit l'augmentation considérable de la chronaxie.

Considérons maintenant, non plus les variations de la chronaxie dans le temps, mais dans l'espace, le long du nerf. La chronaxie est constante dans la portion médiane de la zone intoxiquée, mais de part et d'autre il existe deux zones de transition dues à la diffusion du toxique, comme l'indique KATO. On passe graduellement des chronaxies élevées à la chronaxie normale. Le schéma ci-contre (fig. 23) en donne une indication. La zone située en amont ne peut être explorée qu'en l'absence de blocage

en aval. Nous avons retrouvé un blocage plus précoce quand l'excitation est portée en amont. L'excitation devient brusquement inefficace, sans variation de chronaxie, puisqu'on se trouve sur une zone normale, en raison du blocage de la conduction dans la zone intoxiquée. Cet arrêt de la conduction plus précoce est suffisamment expliqué avec la conception de KATO : le point de la zone intoxiquée que nous excitons et qui n'est plus conducteur n'est plus en fait excitable, mais l'excitation diffuse en aval.

Comparons sur le schéma précédent la variation de chronaxie

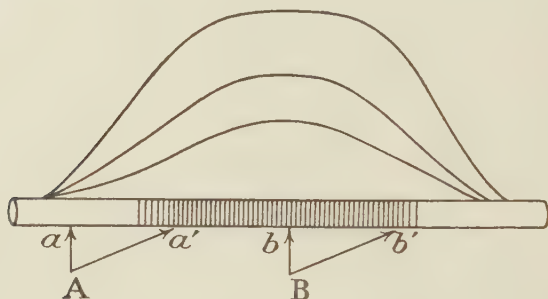


FIG. 23. — Schéma des variations de la chronaxie le long du nerf. En hachures, la zone intoxiquée. L'excitation en amont peut diffuser en a' , l'excitation dans la zone diffuse en b' .

le long du nerf produite par des concentrations croissantes de toxique, on voit que la chronaxie étant d'autant plus élevée que la concentration est plus forte, la pente dans la région de transition, c'est-à-dire la rapidité de la variation de chronaxie le long du nerf, est plus considérable. Ce phénomène ne joue-t-il pas un rôle dans la production du blocage ?

Puisque l'onde d'influx est, dans un nerf intoxiqué comme dans un nerf normal, produite en chaque point sous l'influence de l'influx des points précédents, tout se passe comme si cette onde incidente stimulait le point suivant comme le ferait un stimulus électrique. Il doit donc exister, nous l'avons vu, un maximum d'efficacité quand la durée de l'onde incidente est en accord avec la chronaxie du point excité. Tout se passera dans la conduction comme dans la transmission physique entre éléments distincts. Une des conséquences du fonctionnement « autobologique » du nerf est donc la nécessité d'un certain isochronisme le long du nerf pour assurer la conduction de l'influx (L. LAPICQUE).

Un influx fourni par un point de chronaxie donnée ne peut exciter le segment adjacent à produire un influx que si ce segment possède une chronaxie voisine de la sienne. Le blocage de la conduction dans les nerfs devrait donc être attribué à un hétérochronisme comme le blocage de la transmission entre éléments distincts.

Une telle conception théoriquement certaine peut-elle être vérifiée expérimentalement ? Nous constatons en effet que le blocage de la conduction se produit quand s'est réalisé un certain hétérochronisme. Mais il s'agit d'un hétérochronisme considérable : 8 à 10 fois la chronaxie normale, alors que dans le cas du nerf moteur, et de son muscle, un simple doublage de la chronaxie supprime la transmission. Nous avons une large marge d'hétérochronisme qui permet la conduction, d'« hétérochronisme non paralysant » suivant l'expression de L. LAPICQUE. Ceci ne prouve pas que l'isochronisme n'est pas nécessaire. Nous avons affaire à un cas très spécial : la diffusion fait qu'il y a dans la fibre nerveuse une altération progressivement croissante ou décroissante aux extrémités de la zone intoxiquée. « Au lieu d'une discontinuité il y a un raccordement par une courbe continue des propriétés de l'axone. » Il n'est pas étonnant que, dans ces conditions, un degré même accentué d'hétérochronisme n'empêche pas la conduction de l'influx.

Un autre facteur peut d'ailleurs rendre dans la conduction nerveuse les conditions d'isochronisme bien moins strictes que dans la transmission neuromusculaire : HODGKIN est arrivé à la conclusion que « only a small fraction of the action potential is required to excite » ; l'influx nerveux serait largement supraliminaire vis-à-vis des points situés en aval sur la fibre nerveuse. Il existe pour la conduction un large coefficient de sécurité, « there must be a large safety factor in the electrical transmission of impulses ». Or, nous avons vu que, dans de telles conditions d'intensité, la marge d'hétérochronisme non paralysant doit être bien plus considérable, une augmentation d'intensité rendant efficaces des stimuli de durée moins voisine de la chronaxie de l'élément excité (fig. 16). Un blocage par hétérochronisme doit donc être plus difficile à réaliser sur le nerf et demander une plus grande variation de chronaxie.

Mais quand le blocage se produit, est-il la conséquence unique-

ment d'une augmentation plus marquée de l'hétérochronisme qui deviendrait assez poussé pour contrebalancer les effets et de la diffusion et du coefficient de sécurité ? Autrement dit la zone intoxiquée est-elle vraiment inexcitable, incapable de produire un influx nerveux, ou au contraire, y a-t-il production d'un influx inefficace parce que chronologiquement non accordé avec les parties normales du nerf ? L'arrêt de la conduction ne nécessiterait pas obligatoirement alors un empoisonnement tel que le nerf soit hors d'état de fonctionner, comme on l'admet classiquement, simplement la zone intoxiquée serait en quelque sorte déconnectée du reste de la fibre par un hétérochronisme trop accentué.

Cette question ne pourrait être résolue que par de nouvelles expériences. En effet, bien que les résultats de BLAIR et ERLANGER, confirmés par HODGKIN, nous montrent que la zone bloquée n'est pas totalement infranchissable à toute influence venue d'amont, mais qu'il y a propagation d'une onde électrique qui ne diffère de l'influx que par sa décroissance progressive et son incapacité à se propager (1), les résultats classiques ne sont pas favorables à cette manière de voir : on admet que le blocage coïncide avec la chute à zéro et de la vitesse et de l'amplitude de l'influx. En raison des zones de diffusion progressives, il ne serait pas possible de réaliser usuellement un hétérochronisme paralysant comme au niveau de la synapse. Au lieu d'avoir comme dans le cas de la curarisation, maintien de l'excitabilité et simple arrêt du passage, il y aurait disparition de l'excitabilité. Il faut d'ailleurs remarquer que c'est une action analogue qu'on obtiendrait en second lieu avec des fortes doses de toxique dans le cas de la curarisation elle-même : le curare finit par supprimer l'excitabilité directe du muscle et il semble bien qu'on soit en présence de l'évolution d'un même phénomène ; l'augmentation de chronaxie provoquant d'abord le décrochement neuromusculaire puis traduisant une altération de plus en plus grande de l'élément musculaire.

Quoi qu'il en soit, nous allons voir que tout se passe comme si

(1) Un phénomène analogue se produirait à la jonction nerf-muscle strié après curarisation (ECCLES et O. CONNOR, 1938). On peut alors se demander si la non propagation de cette onde n'est pas due au trop considérable hétérochronisme.

c'était l'hétérochronisme développé le long du nerf qui était responsable du blocage de la conduction. C'est que l'intoxication n'est pas un phénomène banal, traduisant la « mort graduelle du nerf ». Il y a deux types d'intoxication totalement opposés, rigoureusement antagonistes, qui, par des actions inverses sur l'activité fonctionnelle du nerf que traduisent les variations en sens opposé des chronaxies, amènent tous deux le bloc toxique.

Dans le but de déterminer le rôle de la variation de chronaxie dans le bloc toxique produit par les agents nicotiniques, nous nous sommes adressé à un poison antagoniste.

On sait, depuis les recherches de L. et M. LAPICQUE, confirmées par BREMER et RIJLAND, que la strychnine, poison des centres nerveux, diminue, à doses élevées, la chronaxie des fibres nerveuses motrices. Nous avons utilisé ce corps sur les fibres préganglionnaires sympathiques : nous avons appliqué une solution à 1 ‰ de sulfate de strychnine en solution dans du Ringer, sur les fibres nerveuses, de la même manière que pour les corps précédemment étudiés.

Cette étude nous a amené à découvrir trois ordres de faits qui montrent que c'est à la variation excessive de la chronaxie qu'il faut rattacher le blocage de la conduction.

1° Une diminution suffisamment ample de la chronaxie peut provoquer comme l'augmentation un blocage de conduction.

2° La strychnine qui bloque la conduction en diminuant la chronaxie et les agents nicotiniques qui bloquent en augmentant la chronaxie sont directement antagonistes. La suppression de la variation de chronaxie supprime le blocage.

3° Si, par application en deux points voisins du nerf, de strychnine et d'un augmentateur de chronaxie, on augmente la pente de variation de chronaxie le long du nerf, on obtient un blocage plus précoce.

Nous allons envisager successivement ces différents points, dont nous considérerons ensuite les conséquences.

* * *

Aussitôt après l'application de la strychnine sur le nerf, on constate une diminution progressive de la chronaxie. La rhéobase, ou reste invariable, ou augmente légèrement. Mais alors

que, dans le cas de la nicotine, la première phase d'action ne s'accompagnait pas d'une diminution considérable de la chronaxie, puisque cette diminution ne dépassait pas 50 % de la valeur normale, ici elle se poursuit au delà de cette valeur. Quand la diminution a atteint environ 70 %, c'est-à-dire, par exemple, une capacité chronaxique de 20 m μ F., pour une valeur normale de 100, la rhéobase, qui avait augmenté progressivement, devient rapidement très élevée, toute mesure est rendue impossible, et on aboutit à l'inexcitabilité du nerf. Après un stade variable de blocage, la rhéobase reparait très élevée, puis diminue souvent assez rapidement, et on obtient une chronaxie courte qui regagne progressivement la normale. L'évolution des phénomènes est plus lente lors du retour à la normale, elle est donc plus facile à suivre que dans les instants qui précèdent le blocage.

Tout se passe comme pour la nicotine, sauf que la variation de chronaxie est une diminution et non une augmentation. L'état fonctionnel du nerf a été modifié en sens inverse, mais il en résulte également un blocage de la conduction.

Il existe également le long du nerf deux zones de transition à chronaxie de moins en moins diminuée se raccordant avec les régions normales. La pente de raccordement est d'autant plus forte que l'intoxication est plus poussée. Le blocage est également obtenu plus précocement quand l'excitation porte en amont : ceci tient donc bien uniquement à des phénomènes de diffusion du courant et non au sens de la variation de chronaxie. A. M. MONNIER pensait en effet que le blocage plus précoce en amont signalé avant nous par H. MAZOUÉ pouvait être dû à une plus difficile transmission entre région à petite chronaxie et région à grande chronaxie que dans le cas inverse.

Ce mode d'action de la strychnine ne diffère pas beaucoup de celui qu'elle exerce sur les nerfs moteurs de la vie de relation, ainsi que nous le verrons par la suite. Les fibres sympathiques ont seulement une sensibilité plus grande, ce qui est sans doute en rapport avec leur chronaxie plus élevée. BREMER et RIJLAND ont en effet montré sur les fibres volontaires que la sensibilité à la strychnine était d'autant plus grande que leur chronaxie était plus élevée.

Ce qui importe maintenant, c'est de constater que la strychnine produit un blocage de la conduction dans les fibres prégan-

glionnaires tout à fait analogue à celui causé par la nicotine. Si les excitations sont portées en amont dans la zone normale, rien ne permet de distinguer dans l'évolution de ces deux blocages. Or, ils sont en corrélation avec des variations de chronaxie rigoureusement inverses. Le fait principal est donc la variation excessive de la chronaxie, et non pas son sens, absolument comme dans le cas d'un blocage par hétérochronisme.

Les tableaux suivants indiquent quelques-uns des résultats obtenus avec la strychnine (1) : seuls ont été indiqués les chiffres en période relativement stable où il est possible d'encadrer la chronaxie entre deux mesures de rhéobase identiques. Aussi ne voit-on pas sur ces tableaux les grandes variations de rhéobase qui se produisent uniquement au moment du blocage.

I. — Expérience du 3 décembre 1937. Lapin.

	Fibres pré-g. iridodilatatrices.	
	5	100
16,05	Applic. strychnine 2 min.	
16,07		
16,15	Inexcitable	
16,25	15	25
16,32	15	30
16,45	7	70

II. — Expérience du 10 décembre 1937. Id.

	6	70
14,30	Strychnine 2 min.	
14,35		
14,40	12	70
14,47	10	40
	9	60

III. — Expérience du 11 janvier 1938. Id.

	13	100
16,50	Strychnine 1 min.	
16,52		
16,55	17	50
17,10	13	70
	15	70

IV. — Expérience du 11 janvier 1938. Id.

	14	100
17,15	Strychnine 5 min.	
17,16		
17,20	Inexcitable	
17,23	20	30
17,30	10	40
	12	100

(1) Comme précédemment : 1^{re} colonne, voltage rhéobasique en volts. 2^e colonne, capacité chronaxique en mμF. Il en sera de même dans la suite,

V. — Expérience du 1^{er} février 1938. Id.

	3,5	100
15,30	Strychnine 1/2 min.	
15,32	8	35
15,35	4	70
15,40	4	100

Nous avons schématisé les faits dans la figure 24 analogue à celle que nous avons établie pour les agents nicotiniques.

Accessoirement, nous avons recherché si la strychnine agissait

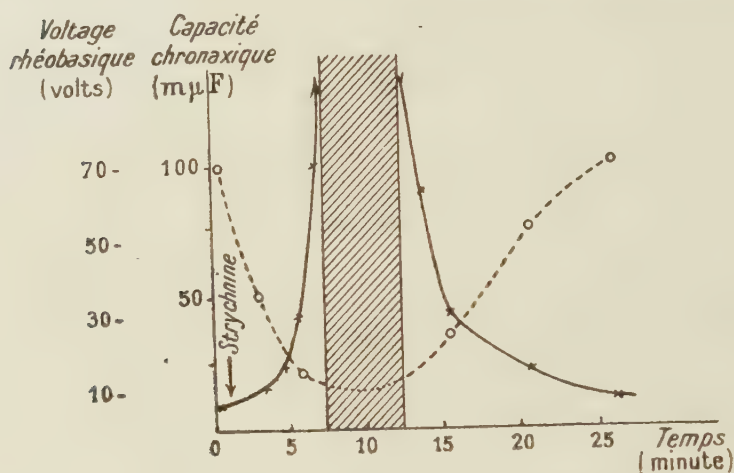


FIG. 24. — Schéma de l'évolution de l'excitabilité lors d'un blocage de conduction avec diminution de chronaxie.

En pointillé la chronaxie, en trait plein la rhéobase.

ou non électivement sur les fibres préganglionnaires. Nous avons constaté qu'il n'en était rien : son action sur les fibres postganglionnaires est presque aussi importante et s'accompagne d'une diminution de leur chronaxie.

* * *

Les agents nicotiniques d'une part, la strychnine de l'autre produisant des variations inverses de chronaxie au moment du blocage, leur application simultanée doit atténuer leurs effets et même empêcher le blocage de la conduction, si celui-ci est vraiment en rapport avec la variation de chronaxie. Si, au contraire, il s'agissait d'une action toxique banale s'accompagnant de va-

riation de chronaxie, les effets des deux toxiques ne pourraient que s'ajouter.

Nous avons employé dans nos expériences d'antagonisme, la strychnine et la spartéine, cette dernière en raison de sa rapidité d'action, de la moindre durée des blocages qu'elle provoque, et de l'absence de première phase d'action : elle augmente d'emblée la chronaxie.

Nos expériences nous ont montré qu'il existait en fait un antagonisme complet entre les deux corps. Nous pouvons schématiser les résultats (fig. 25) en représentant la variation de chronaxie produite par la spartéine d'une part, la strychnine de l'autre appliquées séparément comme deux courbes identiques, mais

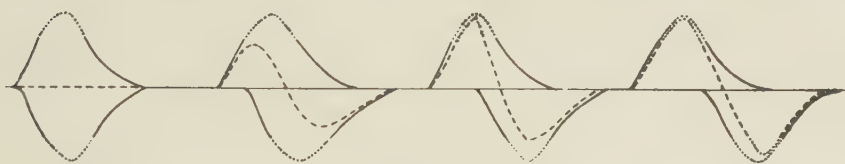


FIG. 25. — Schéma de l'évolution de la chronaxie du nerf en fonction du temps lors d'applications simultanées ou décalées de strychnine et de spartéine. En trait plein, variation de chronaxie due à la spartéine (seule) ou à la strychnine (en pointillé zone de blocage de la conduction). En trait interrompu, variation de chronaxie résultant des deux poisons.

de sens inverse. Si l'application est simultanée, les deux courbes s'annuleront respectivement et la chronaxie ne changera pas. Si, au contraire, on applique une des substances (la strychnine dans le cas du schéma) plus ou moins longtemps après la première on aura des variations de chronaxie différentes suivant le décalage entre les applications. Ce schéma représente effectivement nos résultats.

1° Lors des applications simultanées, par exemple, en utilisant un mélange en proportion convenable des deux solutions, on n'obtient ni augmentation, ni diminution de la chronaxie, si les deux corps sont bien en quantité équivalente. Ces deux substances qui, séparément, rendraient les fibres inexcitables, appliquées simultanément n'ont pas un tel effet. Il y a simplement augmentation de la rhéobase ce qui doit traduire le blocage d'une partie des fibres par l'un ou l'autre poison. En voici deux exemples :

I. — Exp. du 3 décembre 1937. Nous avons cité précédemment les expériences ayant trait et à l'action de la spartéine seule, et à celle de la strychnine seule. Lapin, fibres iridodilatatrices.

	25	150
18 ^h 05	Applic. 2 minutes du mélange. 1 de spartéine à 6 p. 1000 pour 0,5 de strychnine à 1 p. 1000.	
18,07	55	150
18,10	55	150

II. — Exp. du 11 janvier 1938. Mêmes conditions.

18 ^h 30	8	200
18,35	Applic. 1 min. du mél. de 1 de spartéine p. 0,3 de strychnine.	
18,40	20	250
18,50	15	200

Pour réaliser une telle expérience, il est nécessaire de faire des essais successifs, non seulement pour fixer la quantité relative des deux corps, mais également le temps d'application. Une solution mixte inefficace pour une application courte peut provoquer une variation de chronaxie pour une application de plus longue durée. Il faudra dans ce dernier cas d'autres concentrations.

2° Appliquons maintenant la solution de strychnine juste après l'application de spartéine. Nous constaterons une montée moins rapide et moins ample de la chronaxie suivie d'un retour bien plus précoce à l'état normal. Mais alors, l'action de la strychnine continue à se faire sentir et on obtient une phase de chronaxie diminuée d'ailleurs courte et peu ample. Ce n'est qu'ensuite qu'on revient définitivement aux chiffres normaux.

Inversement, si nous appliquons d'abord la strychnine et ensuite la spartéine, nous aurons un freinage de l'action strychnique et une phase ultérieure d'augmentation de la chronaxie sous l'influence de la spartéine.

Si nous employons des solutions qui, à l'état isolé, provoquaient des blocages de la conduction, nous constatons, sous l'effet du corps antagoniste qui empêche la montée excessive de la chronaxie, la disparition ou tout au moins un notable raccourcissement de la phase de blocage. On n'aura pas non plus de blocage dans la phase ultérieure due à l'action du second corps.

Si l'application du second corps est plus tardive, il y aura variation aussi rapide de la chronaxie et blocage, cette première partie n'ayant pu être influencée, le blocage sera simplement

plus court et le retour à la normale accéléré. Enfin, l'action du second corps se traduira par une seconde phase plus marquée avec parfois même blocage en rapport avec un hétérochronisme de sens inverse.

Nous avons utilisé jusqu'ici des solutions de concentrations telles qu'elles exercent des effets physiologiques voisins, c'est-à-dire des solutions plus fortes de spartéine (6 ‰) que de strychnine (1 ‰) appliquées pendant des durées équivalentes. Si l'une des solutions est plus forte, on constate que ses effets sont augmentés dans la résultante globale. Il en est de même si l'une des applications est plus prolongée.

Indiquons quelques résultats expérimentaux : ils montrent principalement l'accélération du retour à la normale qui est le phénomène le plus facile à obtenir ; pour avoir un ralentissement de la partie première de la courbe, il faut opérer très vite étant donné la rapidité d'action de ces substances. Aussi, usuellement, quand on applique par exemple la strychnine après la spartéine le blocage est déjà obtenu, on ne peut que le faire rétrocéder.

I. — Exp. du 1^{er} février 1938. Lapin fibres iridodilatatrices. Application pendant 30 sec. de strychnine à 1 p. 1.000 ou de spartéine à 6 p. 1.000.

A. *Strychnine seule.*

Avant applic.	3,5	100
2 min. après	8	35
5½ —	4	70
7 —	4	100

B. *Spartéine seule.*

Avant applic.	5	100
2 min. après	5,5	200
5 —	6	400
9 —	5	200
18 —	5,5	100

C. *Strychnine, puis spartéine.*

Avant applic.	4½	100
2 min. après	6½	40
2,30 min. après	Spartéine	
3 min. après	10	40
5 min. après	6,5	100
7 —	6	200
16 —	5,5	100

D. *Spartéine, puis strychnine.*

Avant applic.	4,5	100
2 min. après	5	300
2,30 min. après	Strychnine	
3 min. après	7	300
5 —	8	200
9 —	6	70
11 —	5	50
27 —	5	100

II. — Exp. du 30 novembre 1937. Id.

	8	150
Applic. spartéine 5 min.		
15,50		Inexcitabilité
Applic. strychnine.		
16,03	80	
16,15	50	100
16,30	25	40

III. — Exp. du 28 janvier 1938. Id.

A. <i>Spartéine seule.</i>			B. <i>Spartéine puis strychnine.</i>		
	4,5	100		6	100
Spartéine 5 min.			Spartéine 5 min.		
8 min.	8	400	12 min.	40	900
12 —	6,5	900	14 —		Inexcitable
14 —	30	900	Strychnine 3 min.		
15 —		Inexcitable	17 min.		Inexcitable
17 —	40	1.000	18 —	70	900
19 —	35	600	20 —	70	700
21 —	25	500	25 —	45	100
24 —	15	200	28 —	20	80
29 —	6	100	34 —	10	90
			40 —	11	100

3^o Enfin, si on applique le poison antagoniste au cours de la phase de restauration, vers la fin de cette phase, on constate outre l'accélération du retour à la normale une diminution sensible des effets de ce second poison. La variation de chronaxie est moindre, il peut ne plus y avoir de phase de blocage. En voici un exemple :

Expérience du 30 novembre 1937.

1 ^o			2 ^o		
33 min. après applic. de strychnine			10		100
	25	40	Applic. Id. Spartéine.		
Applic. spartéine 1 min.			3 min. après	40	1.000
2 min. après	35	600	6 —		Inexcitable
8 —	42,5	300	19 —	8	500
20 —	12	150	34 —	10	250
35 —	6	100			

Les courbes ci-jointes (fig. 26) sont la représentation de cette expérience ; elles sont particulièrement caractéristiques.

Nous pouvons donc conclure que le blocage de la conduction

dans les fibres nerveuses est sous la dépendance de la variation de chronaxie causée par les toxiques puisqu'en entravant cette variation on empêche le bloc de la conduction. Insistons sur le fait que les résultats de comparaisons obtenus avec l'un des corps

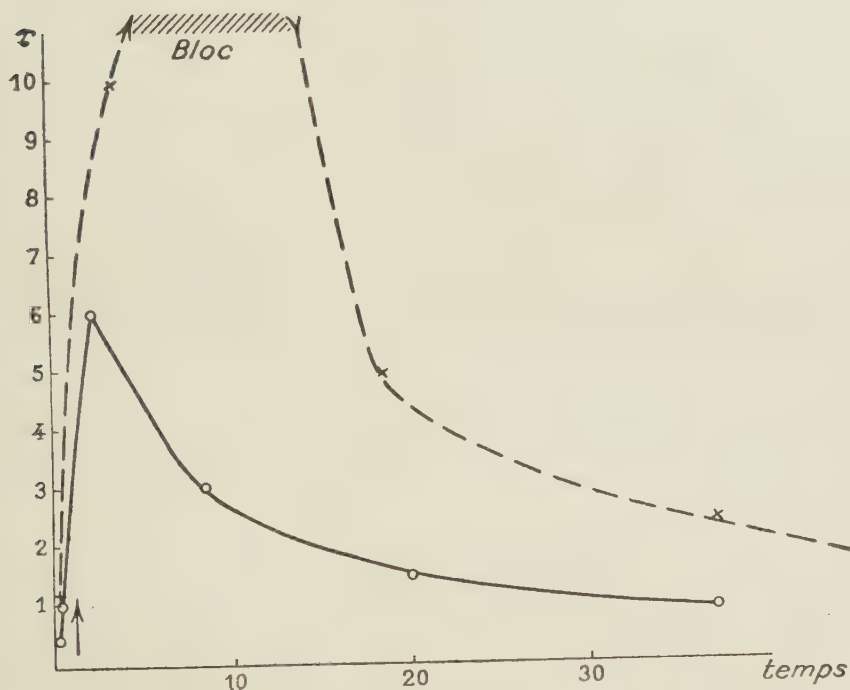


FIG. 26. — Variation de la chronaxie τ en fonction du temps. Expérience du 30 novembre 1937. Application de spartéine au niveau de la flèche. En trait plein au décours d'une intoxication strychnique, en trait pointillé normalement. (La chronaxie normale est prise égale à 1).

seul sont identiques, qu'on les recherche avant ou au contraire après l'application des deux corps. Il ne s'agit donc pas d'une adaptation du nerf à des applications réitérées.

* * *

Au lieu d'appliquer les deux poisons antagonistes en un même point du nerf simultanément ou successivement, nous pouvons les faire agir en des points adjacents de telle sorte que la zone intoxiquée par la strychnine fasse suite à la zone intoxiquée par la spartéine ou inversement. Nous augmentons ainsi l'hétérochronisme le long du nerf : au lieu du passage progressif d'une

chronaxie normale à une chronaxie augmentée ou diminuée, nous aurons le passage brusque d'une chronaxie diminuée à une chronaxie augmentée ou inversement. Le schéma ci-contre (fig. 27) montre explicitement la plus forte pente de la variation de chronaxie. Employant la spartéine et la strychnine dans des conditions (concentration et temps d'application) telles qu'elles ne provoquent que des variations de chronaxie sans blocage quand on les applique indépendamment, nous avons obtenu les résultats suivants : Dans la zone intoxiquée aval, on a les variations que donnerait le corps employé s'il était seul et pas de blo-

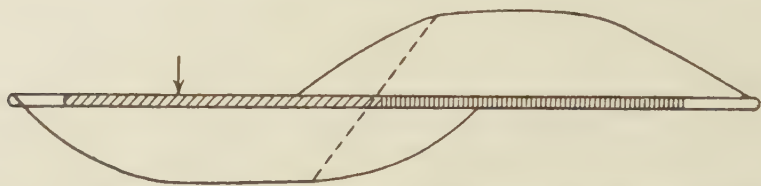


Fig. 27. — Application juxtaposée de strychnine et de spartéine. Variation de chronaxie le long du nerf. En trait plein pour chaque agent seul. En trait interrompu pour les deux agents.

cage de conduction. Dans la zone amont, la chronaxie commence par varier sous l'action du corps appliqué puis brusquement on a l'inexcitabilité. Il ne s'agit pas du phénomène signalé précédemment, car, avec les doses utilisées, les variations de chronaxie sont trop faibles pour bloquer la conduction, même des excitations venues d'amont, quand chacun des corps est appliqué isolément. C'est donc l'accentuation d'hétérochronisme qui est responsable du phénomène. La conduction pouvait se faire de la partie intoxiquée vers les parties normales, elle est impossible entre deux régions intoxiquées dans des sens différents.

La conduction se rétablit dès qu'au décours de l'intoxication les chronaxies deviennent voisines, c'est-à-dire dans un rapport moindre que de 1 à 8 ou 10. Mais il est facile d'accélérer le phénomène : soit un blocage de conduction survenu entre une portion strychninée de capacité chronaxique 40 au moment du blocage, et une portion spartéinée de capacité 400 ; si on applique un peu de spartéine sur la partie amont, sa chronaxie remonte et quand elle atteint une capacité de 60 ou 70 la conduction se rétablit. On peut également appliquer de la strychnine en aval qui diminue la chronaxie la plus élevée ; la conduction se rétablira pour une

capacité de 250 ou 300. Voici quelques exemples des résultats expérimentaux.

I. — Expérience du 20 décembre 1937. Lapin, fibres iridodilatatrices.

1 ^o	Amont	Aval	2 ^o	Amont	Aval
	15 200	15 200		12 200	12 200
	Strychnine.			Spartéine.	
	13 700	Spartéine.		15 500	Strychnine
Augment. de la Rh.			Inexcitabilité		40 60
puis inexcitabilité		18 600	50 350		25 150
		20 300	25 200		14 300
	20 150	12 200			
	12 200				

II. Exp. du 22 décembre 1937. Id.

Amont	Aval
15 100	20 100
Spartéine	
40 400	Strychnine
Inexcitable	35 50
Strychnine	
50 150	
50 120	40 100
40 100	12 100
	Spartéine
	15 500
	12 100

III. Exp. du 1^{er} févr. 1938. Id.

Amont	Aval
5,5 100	5,5 100
	Strychnine.
Spartéine	5 60
6 300	
8 500	13 50
Inexcitable.	
Strychnine	
55 200	15 100
6 100	7 100
	Spartéine
Strychnine	8 300
Inexcitable	25 300
50 100	20 100
10 100	10 100
Strychnine	Spartéine.
Inexcitable	20 200
Spartéine	
50 70	15 300
50 90	

IV. — Expérience du 29 mars 1938. Id.

Amont	Aval
5 50	4,5 50
	Strychnine
Spartéine	8 40
Inexcitable	15 20
Strychnine	
45 70	20 25
35 50	30 25
20 50	30 50
	Spartéine
	4,5 300
	5,5 50

Il ressort nettement de ces expériences qu'une solution, soit de strychnine soit de spartéine qui, par elle-même, ne bloque pas la conduction provoque ce blocage quand on l'applique en amont d'une zone déjà intoxiquée par le poison antagoniste. Mais ce bloc de conduction ne se produit que pour un hétérochronisme assez accentué. Sinon, il n'y a pas de blocage, c'est ce qui est arrivé par exemple dans l'expérience suivante où la variation de chronaxie n'a pas été assez considérable :

Expérience du 22 décembre 1937. Id.

Amont		Aval	
15	170	40	170
Strychnine		Spartéine	
30	60	15	500
40	100		
40	200		
8	100	12	100

Cette série d'expériences prouve de façon certaine qu'un hétérochronisme trop accentué peut causer le blocage de la conduction dans les nerfs. Il n'y a pas en effet ici de variations aussi considérables de la chronaxie traduisant une intoxication profonde du nerf comme dans le cas des blocages par une seule substance. En aucun de ses points, le nerf n'est incapable de fonctionner, il y a simplement rupture de la conduction entre les deux portions du nerf.

Ceci justifie la conception théorique de la nécessité d'un certain degré d'isochronisme pour assurer la conduction nerveuse : nous avons pu créer un véritable blocage par hétérochronisme (1) ; il reste cependant une marge très élevée d'hétérochronisme non paralysant, en rapport vraisemblable avec l'intensité supraliminaire de l'influx (HODGKIN).

Avant de discuter ces résultats, il faut préciser si les phéno-

(1). Comme le degré d'hétérochronisme paralysant que nous avons établi de part et d'autre de la chronaxie normale par intoxications adjacentes antagonistes, est de même ordre que celui résultant d'une intoxication unique, nous pouvons penser que dans ce cas également l'hétérochronisme est par lui-même un facteur important du blocage, et il n'est pas nécessaire d'admettre une intoxication totale du nerf.

mènes que nous avons mis en évidence, sur les fibres préganglionnaires sympathiques, fibres encore peu étudiées à ce point de vue, et où la loi du tout ou rien n'est pas toujours considérée comme valable, alors que nos expériences montrent qu'il paraît bien en être ainsi, est un phénomène d'ordre général et peut se retrouver sur les autres fibres nerveuses. Nous devons d'autre part envisager la répartition des principaux types d'agents qui bloquent la conduction nerveuse, entre les deux classes, celle des diminueurs de chronaxie de type strychnine, et celle des augmentateurs de type spartéine. Nous insisterons d'ailleurs peu sur cette question dont l'intérêt dépasse le cadre de ce travail.

* * *

En dehors des blocs de conduction produits par l'asphyxie, le CO_2 , les solutions de non électrolytes, les actions mécaniques, etc..., on a surtout considéré comme paralysants de la conduction nerveuse, les divers narcotiques et les anesthésiques locaux. Enfin d'autres agents chimiques : solanine, aconitine, delphinine ont été considérés comme des poisons du nerf.

Si aucune étude systématique n'a été consacrée aux rapports entre bloc de conduction et variation de chronaxie, par contre nous connaissons assez bien le mode d'action sur les chronaxies nerveuses des divers poisons précédents.

Ce sont les poisons diminueurs de la chronaxie nerveuse qui ont été les premiers connus grâce aux travaux de L. et M. LAPICQUE et LEGENDRE : parmi eux, outre la strychnine, se trouvent l'oxalate de soude, le chloroforme et la cocaïne. A. et B. CHAUCHARD (1921) ont retrouvé et étudié cette action diminuante du chloroforme sur la chronaxie. Le cas des anesthésiques locaux a fait l'objet de recherches plus détaillées qui, toutes, ont confirmé que ces corps abaissaient la chronaxie du nerf (DÉRIAUD et LAUGIER, CARDOT et RÉGNIER, RÉGNIER et VALETTE, LAUBENDER et SAUM, etc...).

Les poisons augmentateurs de la chronaxie sont au contraire bien plus mal connus. L. et M. LAPICQUE écrivaient en 1921 : « Dans nos multiples recherches sur l'excitabilité, nous n'avons jamais rencontré un seul poison, un agent pharmacologique, qui augmentât la chronaxie du nerf ; cette augmentation n'a été

constatée que sous des influences physiques (refroidissement, catélectrotonus) ou mécaniques (striction : LAPICQUE et LAUGIER). Les sels de calcium ne font que rétablir la chronaxie normale quand elle a été diminuée par les décalcifiants». RÉGNIER et QUEVAUVILLER écrivent dans leur dernier mémoire (1938) : « Il ne semble pas que nous connaissions pour l'instant, de substances capables d'augmenter d'emblée la chronaxie du nerf. » L. et M. LAPICQUE ont obtenu une augmentation de la chronaxie nerveuse sous l'effet des solutions hypertoniques ou, en seconde phase, de l'action des décalcifiants.

Mais les recherches les plus importantes sur cette question des augmentateurs de chronaxie nerveuse sont celles, d'une part de J. WEIL qui a montré que la solanine, l'aconitine et la delphinine augmentaient la chronaxie nerveuse, celles d'autre part de H. MAZOUÉ qui a constaté une telle action sous l'influence, en seconde phase, de la nicotine.

Nous avons, à notre tour, repris cette question pour voir le rapport qu'il pourrait y avoir entre variation de chronaxie et blocage de la conduction. Nous nous sommes adressé essentiellement à la préparation classique sciatique-gastrocnémien de Grenouille en appliquant les solutions à étudier sur le nerf. Les diminueurs de chronaxie utilisés ont été la strychnine et le chloroforme, les augmentateurs de chronaxie, la nicotine dans sa seconde phase, la spartéine, la solanine et le chloral.

Dans certaines expériences, nous avons fait plonger le nerf directement dans le bain toxique, en le faisant traverser une petite chambre de verre, munie de deux trous sur ses parois latérales pour le passage du nerf. On a ainsi une intoxication mieux localisée. Les électrodes sur lesquelles repose le nerf sont deux fils d'argent supportés par un plateau en ébonite, à la partie inférieure de la chambre. Il est possible de placer plusieurs chambres bout à bout le long du nerf.

Toujours, nous avons obtenu des résultats comparables à ceux que nous avons eus sur le sympathique : quand la chronaxie a augmenté de 7 à 10 fois sa valeur normale et même plus, ou quand elle a baissé de 70 % environ, la rhéobase augmente considérablement et le blocage se produit. On constate la même variation progressive dans les zones de transition ; le blocage en amont s'obtient plus précocement. Enfin, on peut réaliser des

expériences d'antagonisme entre les divers poisons des deux types en les appliquant au même point ou en des points adjacents.

Nous allons en donner quelques exemples, en n'insistant que sur les points qui n'avaient pas encore été signalés.

1^o En ce qui concerne la strychnine, nous avons retrouvé avec des solutions un peu plus fortes que dans le cas du sympathique (2 ou 3 ‰) une diminution de chronaxie paralysante. Cette paralysie de la conduction avait été constatée par COPPÉE et PEUGNET, notamment. Mais ces auteurs n'ont pas retrouvé usuellement de baisse de chronaxie. Cette baisse avait toujours été notée par L. et M. LAPICQUE, BREMER et RIJLANT, etc... Mais ils n'avaient pas poussé l'étude jusqu'au blocage de la conduction, indiquant seulement qu'un degré d'hétérochronisme assez poussé n'était pas paralysant, en raison de la diffusion. A la lumière des faits obtenus sur le sympathique plus sensible à la strychnine, on comprend mieux l'ensemble de ces résultats.

Voici deux exemples numériques :

I. — Sciatique-gastrocn. Grenouille			II. — Id.		
	2,5	70		2	70
	Applic. strychnine 2 p. 1000			Applic. strychnine 2 p. 1000	
2 min.	1,5	10		Inexcitable, mais en aval :	
10 —	1	40		2,5	15
20 —	3	70			

Notons qu'après des applications répétées, ou avec des solutions plus concentrées, on peut obtenir soit une suppression de la diminution de chronaxie, soit même une augmentation considérable de celle-ci, mais il s'agit là d'un effet de lésion, en général non réversible, qui n'est pas spécifique de l'action strychnique.

2^o La strychnine n'est pas le seul corps à provoquer des blocages de conduction par diminution de chronaxie : il en est de même de divers narcotiques. A. et B. CHAUCHARD, dans leur étude sur l'action du chloroforme, notaient qu'à faible dose il n'y avait aucun effet, mais avec des solutions plus concentrées (plus de 90 mgr. %, alors que la dose anesthésique est de 50 mgr. p. 100 cc. de sang), il y avait augmentation de la rhéobase et diminution de la chronaxie. Ils ajoutaient : « pour des concentrations élevées, le raccourcissement de la chronaxie (dont l'am-

plitude atteint 70 %) est suivi assez rapidement d'inexcitabilité, celle-ci survient brusquement ; le lavage au liquide de RINGER la fait disparaître, l'excitabilité revenant graduellement à la normale ». Nous avons constaté personnellement que le blocage par le chloroforme est bien un blocage par diminution de chronaxie.

Nous n'avons pas expérimenté nous-même les anesthésiques locaux, mais les résultats de tous les auteurs concordent pour faire de la diminution de chronaxie le phénomène fondamental. La méthode de RÉGNIER pour évaluer l'action anesthésique se base précisément sur ce phénomène. Or, des discussions se sont élevées sur le sens de cette diminution et SIVADJIAN a pu soutenir que la phase de diminution de chronaxie n'était pas la phase de narcose. Ceci est peu vraisemblable ; nous pensons qu'en réalité l'action anesthésique locale consiste bien en une diminution de chronaxie du nerf et que c'est cette diminution qui, quand elle est trop accentuée, provoque le blocage de la conduction.

LAUBENDER et SAUM ont d'ailleurs constaté des variations de chronaxie progressives le long du nerf, avec blocage plus précoce lors de l'excitation en amont, tout à fait analogues à ce qui se passe avec la strychnine.

Des expériences inédites de D. T. BARRY et A. et B. CHAUCHARD sur le pneumogastrique (fibres centripètes et centrifuges) exécutées avec la même méthode que pour la nicotine, mais dans le cas de la cocaïne, montrent un abaissement de chronaxie aboutissant au blocage :

Exp. du 13 juin 1935. Chien.

Fibres cardioinhibitrices		Fibres respiratoires	
13	100	2	50
Injection dans le nerf de 0,1 mgr. de cocaïne.			
14	90	15	30
34	70	Inexcitable	
Inexcitable		14	70
15	100		

3° La nicotine et la spartéine qui sont connues pour être des poisons musculaires agissent également sur la conduction nerveuse. Mais il faut employer des doses bien plus élevées qui, si elles atteignaient le muscle, le rendraient totalement inexcitable. Nous avons indiqué précédemment cette différence de sensibilité entre nerf et muscle vis-à-vis de la nicotine : les doses qui modi-

fient l'excitabilité musculaire ne touchent pas l'excitabilité nerveuse ; la sensibilité du nerf est 10 fois plus faible. Il en est de même pour la spartéine : J. WEIL a montré que ce corps curarise par augmentation de la chronaxie musculaire, la chronaxie nerveuse demeurant invariable, mais en appliquant de hautes doses de spartéine sur le nerf moteur, on peut obtenir augmentation de chronaxie et blocage, sans phase préalable de diminution. La sensibilité de ce nerf est bien plus faible que celle du sympathique : une solution à 0,6 % est pratiquement sans effet, au contraire une solution à 6 % permet d'obtenir l'augmentation de chronaxie.

Tout se passe exactement comme dans le cas du blocage des fibres sympathiques ; en voici un exemple avec la spartéine, où nous n'indiquons que les valeurs de chronaxie observées le long du nerf au maximum des effets :

25 janvier 1938. Sciatique-gastrocn. Grenouille.

Point d'application	58	150
5 mm. en aval	50	70
1 cm. en aval	30	70
2 cm. en aval	7	25 (valeur normale).
En amont	Inexcitable	

Rappelons que pour la nicotine, L. et H. MAZOUÉ avaient obtenu une telle variation de chronaxie le long du nerf, avec blocage en amont quand la chronaxie avait suffisamment augmenté. Ils n'avaient pas poussé davantage l'étude du phénomène, mais H. MAZOUÉ écrivait : « Cette inexcitabilité n'est pas due à une cause fortuite, elle est retrouvée dans toutes nos expériences et il nous semble que la théorie de l'isochronisme aurait pu la faire prévoir. »

4° La solanine et le chloral agissent au contraire uniquement sur le nerf, sans modifier l'excitabilité musculaire. C'est J. WEIL qui a montré l'augmentation de chronaxie du nerf et l'insensibilité du muscle avec la solanine, l'évolution du phénomène aboutissant à l'inexcitabilité nerveuse. L'aconitine et la delphinine donnaient des résultats analogues, mais le muscle était simplement moins sensible que le nerf. Ce cas rentre tout à fait dans le cadre de nos expériences de blocage par augmentation de chro-

naxie. Nous avons vérifié l'exactitude de ces résultats avec la solanine. En voici deux exemples :

I. — 13 juin 1938. Sciatique-gastr.
Gren.

	8	20
Applic. solanine 1 p. 1.000		
3 min.	10	30
5 —	50	400
7 —	Inexcitable	

II. — Id.

	1,5	20
Applic. id.		
2 min.	1	20
5 —	6	400
10 —	18	200
20 —	7	40

A. et B. CHAUCHARD ont montré que des solutions peu concentrées de chloral ne modifiaient pas l'excitabilité nerveuse. Mais avec des solutions à 10 ‰, on obtenait brusquement l'inexcitabilité. Cette inexcitabilité était due à l'empoisonnement du nerf et non pas du muscle. Nous avons recherché si cette phase d'inexcitabilité n'était pas précédée d'une variation de chronaxie et nous avons constaté qu'à l'inverse du chloroforme, le chloral augmentait la chronaxie nerveuse ; son action est comparable à celle de la solanine :

I. — Sciatique de Tortue.

	1	20
Applic. chloral à 5 %		
4	40	
5,5	50	
4	20	

II. — Id.

	1	40
Applic. id.		
	1,8	90
	1	170

Sur le sciatique de Grenouille, cette augmentation ne s'obtient qu'avec une solution à 10 %.

La morphine qui est normalement sans action sur les nerfs moteurs augmente la chronaxie des fibres préganglionnaires autonomes, augmentation qui peut aller jusqu'au blocage de la conduction. Mais, d'après H. MAZOUÉ, sur le nerf volontaire, on obtiendrait par action prolongée une baisse de chronaxie.

Rappelons que l'inexcitabilité des fibres cardioinhibitrices du pneumogastrique sous l'influence de l'histamine s'accompagne également d'une montée de leur chronaxie (A. et B. CHAUCHARD et P. SARADJICHVILI) sans variation de l'excitabilité de l'organe d'aboutissement.

5° On peut réaliser avec ces différents corps toutes les expériences d'antagonisme que nous avons effectuées précédemment. Nous n'y insisterons pas. Ainsi, par exemple, l'application simultanée ou successive de solanine et de strychnine sur un nerf moteur annule ou réduit les variations de chronaxie et empêche le blocage de la conduction.

I. — Sciatique-gastr. Grenouille.

A. Solanine seule			B. Strychnine seule		
Normal :	1,5	20	Normal :	1,5	20
	Solanine			Strychnine	
5 min.	6	400	5 min.	2	10
10 min.	18	200	10 min.	2	10

C. Strychnine + Solanine

Normal :	1,5	20
	Applic. mélange	
5 min.	1	20
10 min.	0,5	20
15 min.	0,5	30

II. — Id.

A. Chloroforme seul			B. Chloral seul		
Normal :	0,4	30	Normal :	1,5	20
	Chloroforme			Chloral	
5 min.	0,4	25	5 min.	1,9	60
10 min.	0,5	17	10 min.	2,2	60
15 min.	0,4	25			

C. Chloral + Chloroforme

Normal :	0,5	15
	Applic. mélange	
5 min.	1,2	15
10 min.	1,2	15

Il existe donc bien un antagonisme entre le chloral et le chloroforme.

De même, l'application le long du nerf en des points adjacents de solutions antagonistes, à des doses où elles ne bloquent pas la conduction, permet d'obtenir ce blocage.

BOLLY et COPPÉE ont montré récemment que la strychnine agit bien plus rapidement sur un nerf décalcifié que sur un nerf

normal ; ceci s'explique, si on considère qu'il y a synergie d'action entre les deux processus : les décalcifiants comme la strychnine diminuent la chronaxie nerveuse, mais ces auteurs n'admettent pas le phénomène dans le cas de la strychnine.

Nous avons vu que les fibres nerveuses des Crustacés sont sensibles à la nicotine et que celle-ci provoque des blocages de conduction précédées d'une augmentation de la constante de temps du nerf, tout à fait analogues à ceux des autres nerfs. Nous avons recherché avec J. CHAUCHARD, s'il était également possible d'empêcher ce blocage par une action antagoniste sur la constante de temps du nerf. Nos recherches ont porté sur le nerf moteur des appendices locomoteurs du Crabe (*Carcinus maenas*). L'application de solution de strychnine, même très concentrée, ne provoque pas en général de diminution de la constante de temps du nerf. C'est seulement dans le cas où cette constante est anormalement haute que la strychnine la ramène transitoirement à sa valeur normale.

Or, précisément, il en est de même dans le cas de l'intoxication du nerf par la nicotine : la strychnine se comporte alors bien comme antagoniste de la nicotine : en applications successives, l'augmentation de la constante de temps est freinée ; en application simultanée, on peut avoir suppression totale des effets de la nicotine. Ceci prouve que sur les nerfs des Crustacés comme sur les autres nerfs, le blocage de la conduction est sous la dépendance d'une trop forte variation de chronaxie. C'est un nouveau point de comparaison entre les fibres nerveuses des Crustacés et celles des Vertébrés.

Les résultats inverses obtenus par V. BONNET : augmentation de la constante de temps du nerf de Crustacés par la strychnine ne sont pas comparables aux nôtres, car ils sont obtenus en injectant la strychnine, et se rapportent à l'action centrale de ce corps. Il est très possible que la strychnine exerce une action inverse sur les centres et sur les nerfs eux-mêmes : il en est ainsi dans le cas du chloroforme chez les Vertébrés, qui augmente la chronaxie des centres nerveux, mais au contraire diminue celle des fibres nerveuses quand on l'applique sur celles-ci.

Voici quelques-uns de nos résultats :

I. — 6 août 1938. *Carcinus maenas*.
Ext. dactylop. de Pe4g.

1° Au début de l'exp.		
3	400	
Applic. strychnine 1 p. 1.000		
3	500	
3,5	400	
2° A la fin de l'exp.		
3	900	
Applic. id. de strychnine		
4	400	
6	700	
3,5	700	

II. — 5 août 1938. Id.
1° Nicotine seule.

7	250
Applic. nicotine	
10	950
7	950
2° Nicotine après strychnine.	
3,5	250
Strychnine	
3,5	220
Nicotine comme précéd.	
4	250
3,9	290
3,9	260

* * *

Le fait que le blocage de la conduction nerveuse est en rapport avec une variation excessive de la chronaxie et l'existence de deux types de blocage : l'un avec augmentation, l'autre avec diminution de la chronaxie, sont donc d'ordre général.

D'autre part, il est possible dans certaines circonstances de provoquer un arrêt de conduction sans suppression vraie de l'excitabilité, par décrochement chronaxique le long du nerf. Mais un tel phénomène qui étaye la conception théorique basée sur les idées actuelles de la conduction nerveuse, la nécessité d'un certain degré d'isochronisme pour assurer la conduction, n'est pas de réalisation courante lors de tous les blocs toxiques. C'est que, pour le nerf, il existe d'une part en amont comme en aval une zone de transition progressive et que d'autre part l'influx serait largement supraliminaire (HODGKIN), conditions éminemment défavorables à la production d'hétérochronisme paralysant. Le bloc qu'on obtient est alors réalisé seulement pour des variations considérables de la chronaxie et il faut se demander si, comme on l'admet en général, ceci ne correspond pas à une véritable inexcitabilité, à un tel empoisonnement que tout fonctionnement nerveux est arrêté. Etant donné l'analogie entre ces blocages et ceux qu'on provoque par la juxtaposition de deux variations moins amples, mais opposées de chronaxie, nous pensons cependant à un rôle prépondérant de l'hétérochronisme dans le phénomène.

Ce qui est intéressant, c'est que cet empoisonnement n'est pas

un phénomène banal : il est en rapport avec la variation de chronaxie. Un nerf normal possède un état fonctionnel donné qui se traduit chronologiquement par une chronaxie donnée ; si cet état fonctionnel est modifié profondément dans le sens négatif ou le sens positif, il deviendra inapte à fonctionner, inexcitable. Si la zone intoxiquée pouvait être rigoureusement délimitée comme à une synapse, elle cesserait auparavant de par la variation de sa chronaxie d'être en rapport fonctionnel avec les parties en amont et en aval dès que les conditions d'intensité le permettraient. Mais, c'est également cette variation de chronaxie qui, à un degré de plus, joue un rôle fondamental dans l'apparition de la véritable inexcitabilité du nerf. Il s'agit là en somme de deux conséquences d'un même processus.

En dehors de toute considération théorique, peu importe qu'à la variation de chronaxie corresponde simplement l'inefficacité de l'influx ou une entrave à la production de cet influx ; ce qu'il faut retenir, c'est que c'est avec une trop grande variation de l'état fonctionnel du nerf, que traduit chronologiquement la variation de la chronaxie et cela quel que soit son sens, que le blocage de la conduction est en relation. Tout ce qui empêche la variation de chronaxie arrête la marche du phénomène. Deux agents toxiques peuvent contrebalancer totalement leurs effets.

Une diminution comme une augmentation excessives de la chronaxie étant également la marque d'intoxication, on doit s'attendre dans les deux cas à une diminution progressive de l'influx nerveux ; les deux types de poisons producteurs de blocs toxiques doivent avoir au moins à ce stade des actions analogues sur l'influx nerveux, réduisant progressivement son amplitude, sa vitesse, et augmentant sa durée. Ceci n'a rien d'étonnant dans le cas des augmentateurs de chronaxie, mais étant donné les rapports habituels entre chronaxie et influx nerveux, semble étonnant pour la strychnine : D. AUGER et FESSARD (1933) ont les premiers signalé qu'avec ce corps il y avait allongement et réduction d'amplitude du potentiel d'action. Ces résultats ont été retrouvés notamment par COPPÉE et PEUGNET. Ces auteurs ont en plus constaté une décroissance progressive de la vitesse de conduction qui s'annule au moment du blocage.

Ceci s'explique si la disparition de l'influx nerveux comme l'élévation de la rhéobase sont bien en rapport avec la variation

excessive de la chronaxie quel que soit son sens. De nouvelles expériences seront d'ailleurs nécessaires pour élucider cette question.

Il paraît possible d'obtenir des blocages de conduction en dehors des nerfs en rapport avec une variation excessive de chronaxie, partout où une onde d'excitation se propage.

Effectivement, il peut en être ainsi sur le muscle ; sur un curarier curarisé ENGELMANN a montré que le refroidissement d'une moitié du conducteur musculaire empêche la transmission de l'onde d'excitation née dans la partie froide, donc de chronaxie augmentée, à la partie du muscle restée à la température normale. Par contre, l'onde d'excitation née dans celle-ci est encore transmise à la partie froide. De même BREMER et DELOYERS ont constaté que le refroidissement de l'oreillette droite qui ne diminue en rien l'énergie de ses contractions, empêche la transmission des ondes d'excitation à l'oreillette gauche, maintenue à la température normale et d'autant plus que la différence de température est plus grande. Ils attribuent ce phénomène à l'hétérochronisme entre les deux oreillettes. Le phénomène ne se produit pas si c'est l'oreillette gauche qu'on refroidit. « Dans les limites de l'hétérochronisme réalisé, une onde d'excitation rapide se transmet à un tissu d'excitabilité ralentie tandis qu'une onde lente ne se transmet pas à un tissu rapide. » Peut-être, de ce côté, les conditions d'isochronisme ont-elles besoin d'être moins rigoureuses, soit parce que les courbes d'excitabilité en fonction du temps établies avec des stimuli de forme comparable à l'influx nerveux sont d'autant plus plates au voisinage de l'optimum que l'organe considéré est plus lent, soit parce que l'intensité de l'onde excitante n'est pas dans le même rapport avec la rhéobase du point d'aboutissement.

Notons que l'inexcitabilité musculaire provoquée par les fortes doses de curarisants est probablement en relation avec la variation excessive de chronaxie.

D. AUGER a obtenu également des blocages du courant d'action chez les Characées, matériel particulièrement favorable à ce genre d'études. Sous l'action du courant constant, il se produit des blocs de conduction tant avec le pôle positif qu'avec le pôle négatif, avec blocage plus précoce dans un sens de conduction que dans l'autre (Bloc préférentiel).

Il explique ce phénomène par une dissymétrie de polarisation de part et d'autre de l'électrode créant le bloc. La conduction n'est interrompue que si elle a à franchir une zone abrupte de variation de potentiel. Il ajoute qu'« on peut trouver une explication de ces effets de blocage à partir de la théorie chronologique de L. et M. LAPICQUE... Nous savons que le courant constant appliqué sur un nerf augmente considérablement sa chronaxie au point où l'électrode négative est appliquée, mais, comme l'a montré H. LAUGIER, sur un nerf myélinisé le changement de chronaxie est tout à fait graduel, de sorte qu'il ne peut y avoir de blocage par différence de chronaxie. Au contraire, sur notre Characée la variation de la chronaxie peut être suffisamment abrupte pour créer un hétérochronisme fonctionnant de la même façon que si deux tissus de chronaxies différentes étaient en contact l'un avec l'autre. On comprend que, dans ce cas, le blocage préférentiel se produit pour le sens où le changement de chronaxie est le plus abrupt. » Nos expériences nous ont permis de réaliser un tel blocage dans certains cas sur le nerf.

D. AUGER a constaté dans le cas du bloc des courants d'action chez les Characées des phénomènes d'addition latente, c'est-à-dire la possibilité de forcer le blocage en répétant les excitations, ce qui est en rapport, nous le savons, avec un hétérochronisme paralysant. Les expériences de BREMER ont montré qu'il en était ainsi sur le muscle légèrement curarisé. Nous-mêmes avons souvent, au cours de nos blocs toxiques, constaté tout de suite après le blocage que, quand une excitation était inefficace, une répétition des excitations conservait momentanément son efficacité, ce qui confirme le rôle de l'hétérochronisme dans le phénomène.

* * *

Nous avons envisagé la question du blocage de la conduction en fonction des variations de la chronaxie, point de vue encore peu étudié, mais si grande que puisse être l'importance du facteur chronologique, elle n'est évidemment pas exclusive. C'est ainsi que, comme les résultats de D. AUGER viennent déjà de nous le montrer, il existe une relation entre blocage de la conduction et variation du potentiel de repos. On peut, nous allons le rappeler, invoquer aussi bien une variation excessive de potentiel quel que

soit son sens, qu'une variation de chronaxie dans le déterminisme du blocage ; il doit d'ailleurs exister un rapport entre variations de potentiel et de chronaxie, ces deux facteurs étant liés à l'état fonctionnel cellulaire, mais c'est une question sur laquelle nous reviendrons au début de la troisième partie.

Le rôle de la variation de potentiel est manifeste dans le cas des blocages électrotoniques : on peut obtenir des blocages tant lors du catélectrotonus que de l'anélectrotonus, mais avec ce dernier le blocage est provoqué par des valeurs bien plus faibles du voltage électrotonisant. Aussi considère-t-on que le bloc catélectrotonique est réalisé pour une dépolarisation complète empêchant la production de tout courant d'action, tandis qu'avec l'anélectrotonus, il y aura impossibilité pour le courant d'action à « fournir une quantité d'électricité suffisante pour dépolariser cette région » qui est à un potentiel surélevé (D. AUGER).

Les variations d'excitabilité qui surviennent au cours tant de l'anélectrotonus que du catélectrotonus ont été étudiées quantitativement en premier lieu par CARDOT et LAUGIER qui ont constaté une augmentation de rhéobase et une diminution de chronaxie lors de l'anélectrotonus, une diminution de rhéobase et une augmentation de chronaxie lors du catélectrotonus.

Ce sont ces variations qui pourraient être également facteurs du blocage : le blocage par anélectrotonus étant un blocage type strychnique et le blocage par catélectrotonus un blocage type spartéinique.

Mais il y a également des variations de potentiel parallèlement aux variations de chronaxie, au cours des blocs toxiques : l'existence de deux types de poisons bloqueurs de la conduction nerveuse à action inverse quoique non classique n'est pas en effet entièrement nouvelle. Une telle division a pu déjà être faite en se basant sur les variations du potentiel de repos : G. H. BISHOP (1932) a constaté l'existence des deux groupes suivants :

1° Agents qui décroissent l'amplitude du potentiel d'action avant le bloc et donnent une négativité du potentiel de repos : parmi eux il classe le *KCl* et des poisons du nerf tels que l'aconitine.

2° D'autres au contraire bloquent les influx sans décroissance préalable de leur amplitude et avec accroissement du potentiel de repos ; ce sont : la cocaïne et les narcotiques aliphatiques.

Le blocage survient pour des changements minimes du potentiel de repos de l'ordre de 2 à 3 millivolts dans chaque sens alors que le potentiel total est de 15 à 25 millivolts. La dépression du potentiel d'action n'est pas proportionnelle à la variation du potentiel de repos. Aussi l'auteur pense-t-il que les deux sortes d'agents agissent de façon analogue et provoquent le blocage par accroissement du seuil et augmentation de la période réfractaire. Il a obtenu des résultats analogues outre le nerf volontaire sur les fibres sympathiques du Chat et les nerfs de Crustacés.

De même, dans leur étude de la paralysie thermique qui se manifeste sur le sciatique de *Rana Temporaria* à 33° BREMER et TITECA ont constaté « que le seul phénomène paraissant être en liaison constante avec l'apparition de la paralysie thermique du nerf est la réduction d'environ 9 millivolts de son potentiel de repos ». Ceci rapproche cette paralysie thermique du premier groupe de BISHOP. Les paralysies par anoxie (GERARD) s'y rattachent également. Il y a dans la paralysie thermique réduction préalable de l'amplitude de l'influx. BREMER et TITECA ont obtenu un abaissement de la température critique sous l'influence des agents qui modifient dans le même sens le potentiel de repos. Sans insister sur cette paralysie thermique, signalons que les variations de chronaxie doivent y jouer un rôle : d'après les recherches de L. et M. LAPICQUE et quelques expériences personnelles, il semble que la paralysie soit consécutive à une augmentation de chronaxie, primitive s'il s'agit du refroidissement, secondaire à une phase de diminution pour le réchauffement. (1)

Il a donc été possible de distinguer des poisons négativants et des poisons positivants comme nous avons distingué deux classes de poisons d'après l'évolution des chronaxies. Il doit exister un rapport entre ces deux classifications. Or, les poisons positivants ont une action analogue à celle de l'anode d'un courant constant : on peut les appeler poisons anélectrotonisants ; les poisons négati-

(1) Le refroidissement s'accompagne d'une montée de chronaxie et d'une baisse du potentiel de repos. Le réchauffement a une action plus complexe : il provoque d'abord une baisse de chronaxie et un accroissement de potentiel ; mais, par la suite, le potentiel présente un maximum et se met à diminuer ; corrélativement la chronaxie cesse de s'abaisser (PUPILLI, *Archiv. di Fisiol.*, vol. 35), puis s'élève.

vants ont une action analogue à celle d'une cathode, ce sont des poisons catélectrotonisants.

Etant donné les modifications de chronaxie produites respectivement par l'anélectrotonus et le catélectrotonus, il est vraisemblable de rapprocher poisons anélectrotonisants et diminueurs de chronaxie. Il en est bien ainsi : Cocaïne et narcotiques usuels augmentent le potentiel et diminuent la chronaxie. Inversement, les poisons catélectrotonisants augmentent la chronaxie : Aconitine par exemple.

Pour voir si cette assimilation était vraiment correcte, nous avons recherché sur les fibres sympathiques s'il existait un antagonisme entre blocage nicotinique et anélectrotonus d'une part, blocage strychnique et catélectrotonus d'autre part.

Nous donnerons d'abord quelques résultats relatifs aux effets de l'électrotonus sur les fibres préganglionnaires sympathiques du cou du Lapin ; nous avons retrouvé les résultats de CARDOT et LAUGIER en ce qui concerne les chronaxies. Le courant électrotonisant était appliqué sur le nerf à l'aide d'un compas de FIESCHI au maximum d'écartement, soit une distance de 2 cm. entre l'anode et la cathode du courant électrotonisant. L'excitabilité était mesurée en portant la cathode exploratrice juste en amont (à 3 mm. environ) de l'électrode polarisante périphérique, celle-ci étant à volonté ou anode ou cathode, suivant qu'on se proposait l'étude de l'anélectrotonus ou du catélectrotonus.

I. Normal.	15	100	II. Normal	15	100
An. de 1 volt 3 min.			Cat. de 1 volt 3 min.		
Durant An.	5	20	Durant Cat.	5,5	50
				7	200
5 min. après fin An.	10	70	5 min. après fin Cat.	8	70
III. Normal.	9	70	IV. Normal.	9	70
Cat. de 2 volts. 5 min.			An de 2 volts 5 min.		
Durant Cat.	7	55	Durant An.	7	20
	7	70			
	8	150			
Après fin Cat.	7	70	Après fin An.	8	70
V. Normal	8	70			
An de 4,5 volts. Chronaxie baisse beaucoup, puis inexcitabilité.					
Après arrêt et repos	7	70			

Signalons une diminution de chronaxie préalable à la montée assez fréquente avec le catélectrotonus et qui est difficilement explicable. Comme il est classique, un anélectrotonus suffisamment fort provoque un blocage de conduction ; c'est un blocage type strychnine avec diminution de chronaxie.

Voici maintenant quelques exemples des effets antagonistes de l'électrotonus et des poisons :

I. Normal	7	70	II. Normal.	4,5	70
Spartéine.	6	200	Spartéine pendant An.	10	70
III. Normal.	15	100	IV. Normal.	15	100
Strychnine	Inexcitabilité		Strychnine pendant Cat.		
	50	20		20	100
	15	100		17	100
V. Normal			15	70	
Spartéine pendant An.			20	90	

On voit donc que si on combine un anélectrotonus approprié à une concentration de spartéine donnée, les variations inverses de la chronaxie se compensent rigoureusement. Il en est de même pour la strychnine et le catélectrotonus. Ceci montre l'analogie qui existe entre le mode d'action des poisons et celui de l'électrotonus. Les diminueurs de chronaxie sont des anélectrotonisants et les augmentateurs de chronaxie des catélectrotonisants. Il y aura lieu de préciser la généralité de cette loi.

On savait déjà que le froid agit en sens inverse de l'anélectrotonus (HERMANN et GENDRE) : or il augmente la chronaxie. Les acides qui augmentent la chronaxie défavorisent également l'anélectrotonus (WALLER).

Remarquons que des résultats inverses des nôtres ont été obtenus par J. AUDIAT qui, étudiant les blocs de conduction par des agents physiques (Rayons ultra-violets ou Rayons X) avait constaté des diminutions de chronaxie. Or, dans ce cas, l'anélectrotonus rétablissait la conduction, la lésion aurait alors consisté en une dépolarisation que l'anélectrotonus faisait disparaître. Dans nos expériences, c'est toujours le catélectrotonus qui est antagoniste des diminueurs de chronaxie.

En résumé, nous retiendrons que le blocage de la conduction nerveuse est sous la dépendance de variations excessives dans un

sens ou dans l'autre de l'activité fonctionnelle du nerf, variations qui se traduisent et par des modifications de la chronaxie et par des modifications du potentiel de repos.

Une dépolarisation, comme une surpolarisation du nerf, une augmentation comme une diminution de sa chronaxie peuvent le rendre localement inapte à fonctionner. Dans des conditions spéciales, si on arrive à réaliser une variation assez brusque le long du nerf, de potentiel et de chronaxie, on peut provoquer un simple arrêt de conduction sans inexcitabilité vraie, comme si on avait réalisé une synapse artificielle bloquée par hétérochronisme. Un tel phénomène se conçoit parfaitement d'après la théorie actuelle de la conduction nerveuse (tout ou rien, circuits locaux). Il avait déjà été envisagé souvent comme possible : WEDENSKI avait interprété ainsi certaines de ses expériences où il obtenait par narcose du nerf des phénomènes analogues à ceux qu'il avait obtenus à la synapse. Il en était de même de certaines expériences de WASSILIEF. Mais de tels résultats sont difficiles à obtenir sur le nerf en raison notamment des phénomènes de diffusion.



CHAPITRE VI

Variation d'excitabilité des fibres préganglionnaires et blocage synaptique de la transmission.

Nous avons entrepris l'étude des actions pharmacodynamiques sur le ganglion, pour déterminer si l'isochronisme était bien la condition nécessaire de la transmission ganglionnaire, si par conséquent il pouvait y avoir transmission physique directe de l'influx considéré comme stimulus électrique. Nous avons constaté une sensibilité beaucoup plus grande, élective, du neurone préganglionnaire, mais comme il peut se produire un blocage de la conduction nerveuse en un point quelconque du trajet de la fibre préganglionnaire, il ne semblerait pas que l'on en puisse tirer aucune conséquence chronologique pour le bloc synaptique de la transmission.

Nous allons voir cependant qu'une étude plus poussée permet de distinguer entre un blocage synaptique de transmission, conséquence d'un trop fort hétérochronisme entre les deux éléments et l'arrêt de la conduction nerveuse.

Tout se passe exactement comme pour l'action de la strychnine ou de la solanine sur le nerf volontaire, substances qui sont sans effet sur le muscle, mais peuvent arrêter, nous l'avons vu, la conduction nerveuse. Ces substances sont-elles des agents curarisants susceptibles de bloquer par hétérochronisme la transmission neuromusculaire ? Cette question n'étant pas totalement éclaircie, c'est elle que nous envisagerons au préalable ; elle nous permettra de bien comprendre le cas du ganglion.

* * *

Dans le cas de la transmission neuromusculaire, les agents qui bloquent la conduction nerveuse sont considérés comme des

« poisons pseudocurarisants » (L. et M. LAPICQUE (1913)). « Si une substance, par son action localisée sur le nerf au niveau de l'électrode active, supprime la réponse du muscle, on ne peut pas parler de curarisation, en alléguant que cette substance portée à la fois sur le nerf et sur le muscle, supprime l'excitabilité indirecte et laisse subsister l'excitabilité directe. » Il peut en effet s'agir uniquement d'un blocage de la conduction dans les fines ramifications nerveuses. Aussi L. LAPICQUE ne considère-t-il pas comme poison curarisant la solanine et les corps analogues qui bloquent l'excitabilité nerveuse, en augmentant la chronaxie.

Au contraire, pour lui, la strychnine serait un vrai curarisant, car elle ne bloque pas la conduction nerveuse. Mais nous avons vu que nos recherches, comme celles de COPPÉE et PEUGNET, ont montré une action paralysante de la strychnine sur la conduction nerveuse. Faut-il considérer que ce corps n'est pas, lui non plus, un vrai curarisant ? C'est ce que beaucoup n'ont pas hésité à faire ; en particulier, COPPÉE et PEUGNET écrivent : « Il est possible que l'action dite curarisante de la strychnine ne soit qu'une manifestation d'un bloc de conduction qui se produit dans les fines terminaisons nerveuses intramusculaires. » D'autres explications ont d'ailleurs été proposées, mais comme elles envisagent une action sur le muscle, action que nos expériences ne nous ont pas montrée, nous ne les discuterons pas ici (1).

Seuls seraient-ils donc de vrais curarisants les poisons qui agissent sur le muscle ? Or la théorie de l'isochronisme prévoit que les poisons modificateurs de la chronaxie nerveuse doivent être eux aussi des curarisants. Nous pensons donc que solanine comme strychnine doivent être considérées comme des curarisants, mais que la démonstration du phénomène est rendue délicate par suite de la sensibilité du nerf, dont la conduction peut être interrompue. Au contraire dans le cas du muscle, l'excitabi-

(1) Indiquons cependant que, pour BOLLY et BACQ, la strychnine rendrait le muscle insensible à l'acétylcholine, intermédiaire chimique du nerf. Nous signalons cette interprétation pour son analogie avec l'interprétation actuelle de l'action nicotinique sur le ganglion : la nicotine à dose paralysante rendrait les cellules ganglionnaires insensibles à l'acétylcholine. Nous avons vu que cette interprétation est inexacte puisque la nicotine exerce son action sur les neurones préganglionnaires ; il en est de même pour la strychnine qui agit sur le nerf et non sur le muscle.

lité directe n'est profondément altérée que pour des doses bien plus fortes des poisons musculaires.

Nous avons, dans le chapitre précédent, longuement étudié le phénomène du blocage de la conduction nerveuse et nous sommes arrivé à la conclusion que, là aussi, les variations de chronaxie jouaient un rôle primordial. Mais nous avons vu que ce qui empêchait la réalisation aisée de blocages par hétérochronisme, c'était principalement l'existence de zones de diffusion en amont et en aval du point d'application du toxique. Au contraire, dans le cas de la transmission synaptique, l'insensibilité d'un des deux éléments vis-à-vis du poison permet la réalisation d'un hétérochronisme brutal, infranchissable. A la synapse neuromusculaire, une variation de chronaxie du simple au double suffit à assurer le décrochement. En dehors de toute considération sur le mécanisme du blocage, il faudra une faible variation de chronaxie

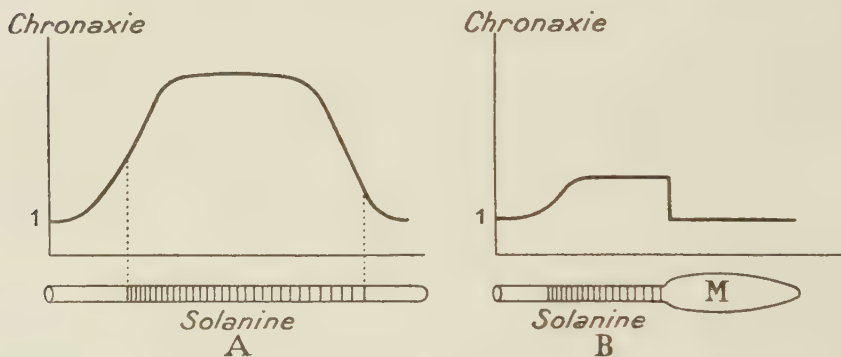


FIG. 28. — Variation de chronaxie, au moment du bloc de la conduction nerveuse (en A) et du bloc de la transmission neuro-musculaire (en B).

pour bloquer une synapse, une très forte pour bloquer un nerf. Dans le premier cas, il y aura simple modification d'excitabilité, dans le second il pourra y avoir perte de l'excitabilité.

Il doit donc être possible d'obtenir un blocage de la transmission plus précoce que le blocage de la conduction, se produisant pour des doses plus faibles, pour des valeurs moindres d'hétérochronisme (fig. 28).

En ce qui concerne la strychnine, le fait n'est pas douteux, puisque L. et M. LAPICQUE ont toujours obtenu des blocages de transmission et jamais de blocage de conduction : ces derniers

sont bien plus difficiles à obtenir (1), et il n'y a pas lieu d'envisager en aucune manière une sensibilité plus grande des fines terminaisons nerveuses, celles ci ayant la même chronaxie que le reste du neurone.

Nous avons fait quelques expériences pour vérifier l'action curarisante de la solanine sur le système nerf volontaire-muscle strié. Elles sont assez délicates, en raison de la très rapide évolution de la chronaxie nerveuse qui, dès qu'elle varie, aboutit presque toujours au blocage de la conduction. Cependant, en procédant par injection, on constate une différence essentielle d'évolution avec la méthode des applications : nous avons obtenu, avec cette dernière méthode, des valeurs de chronaxie plus de dix fois supérieures à la normale. En injectant la solanine, on obtient l'inexcitabilité dès que la chronaxie a environ doublé. On peut en conclure que, dans ce cas, c'est uniquement l'hétérochronisme entre la chronaxie augmentée du nerf et la chronaxie du muscle inchangée qui intervient. Nous avons vérifié le fait mis en lumière par J. WEN. de l'insensibilité du muscle vis-à-vis de la solanine. Voici les résultats de deux de nos expériences :

I. — Grenouille ; centres détruits.

Normal	Nerf sciatique		Muscle gastrocn.	
	2	30	1,5	45
Injection de 3 cgr. de Solanine.				
10 min.	1	40		
20 —	1	90	1	45
25] —	1,7	70		
30 —	1,4	50	1	40

II. — Id.

Normal	Nerf sciatique		Muscle gastrocn.	
	0,7	15	1	20
Inject. id.				
	0,1	40		
	9	45		
	Inexcitable		1	20

III. — Exp. de comparaison : application de solanine sur le nerf.

4	10
Applic. solanine	
10	100
20	200

(1) Sauf sur les nerfs de faible diamètre, où la conduction peut-être bloquée par des solutions peu concentrées de strychnine (Coppée et Peugnet), les conditions se prêtant mieux à la diffusion du toxique.

On peut donc conclure que la solanine comme la strychnine est un poison curarisant. Il représente le type du 4^e groupe de curarisants, ceux qui augmentent la chronaxie nerveuse sans modifier la chronaxie musculaire, groupe dont l'existence avait été postulée théoriquement mais dont on ne connaissait pas de représentants, l'action de la solanine n'ayant pas été complètement interprétée. Les autres poisons étudiés par J. WEIL doivent eux aussi se rattacher à ce groupe mais ils modifient par la suite l'excitabilité musculaire. Les autres corps qui bloquent la conduction nerveuse par augmentation de chronaxie (spartéine, nicotine, etc...) ne rentrent pas dans ce groupe, car ce sont d'abord des poisons musculaires qui n'agissent sur le nerf qu'à haute concentration.

* * *

Sur le ganglion sympathique nous avons affaire à des agents qui augmentent électivement la chronaxie des fibres préganglionnaires et sont donc comparables au groupe de la solanine. Aucun corps ne modifie la chronaxie des fibres postganglionnaires électivement et les diminueurs de chronaxie des fibres préganglionnaires ont, ou une action trop peu intense ou trop passagère (première phase de nicotine) pour provoquer un blocage de transmission, ou (strychnine) exercent leurs effets presque également sur les deux sortes de fibres, ce qui ne permet pas de blocage synaptique. Parmi les augmentateurs de chronaxie des fibres préganglionnaires, seuls sont à considérer les agents purement nicotiniques : nicotine, spartéine, sympatholytiques, acétylcholine, etc... qui agissent de façon exclusive ou prépondérante sur les fibres préganglionnaires. On devrait constater pour ces corps un blocage plus précoce de la transmission au niveau de la synapse qui permet la réalisation d'un brusque hétérochronisme. Mais le phénomène s'est révélé encore plus difficile à mettre en évidence qu'à la synapse neuromusculaire, car les conditions d'isochronisme sont bien moins rigoureuses au niveau de la synapse ganglionnaire.

Ce qu'on peut noter uniquement, c'est un blocage obtenu pour un degré moins considérable de l'hétérochronisme au niveau du ganglion que sur le nerf. Les processus sont plus faciles à suivre, comme précédemment, avec la spartéine. Alors qu'en applica-

tion on obtient des valeurs jusqu'à dix fois supérieures à la normale, en injections, le blocage survient déjà pour des valeurs de trois à cinq fois plus grandes que la normale. A ce moment, la conduction nerveuse n'est donc pas interrompue, c'est uniquement l'hétérochronisme au niveau de la synapse qui empêche la transmission.

Si on applique la spartéine non plus sur les fibres préganglionnaires en un point quelconque de leur trajet, mais sur l'ensemble du ganglion, on constate également que le blocage est obtenu plus précocement pour une montée moindre de chronaxie.

En voici quelques exemples.

I. — 11 mai 1938. Lapin, fibres iridodilatatrices.

1° Au niveau du ganglion.			
Fibres préganglionnaires		Fibres postganglionnaires	
12	50	10	50
Spartéine sur ganglion.			
Inexcitables		10	60
20	200		
18	50		
2° Loin du ganglion.			
Fibres préganglionnaires			
	10	50	
Spartéine.			
	17	100	
	17	300	
	30	400	
Inexcitables.			

II. — 24 mai 1938. Lapin. Id.

Fibres préganglionnaires			
Loin du ganglion		Ganglion.	
	8	70	70
Applic. Id. de spartéine.			
3 min.		15	200
4 —	25	100	30 200
6 —		45	250
7 —		45	250
9 —	48	350	
10 —	25	450	10 min. d'inexcitabilité.
12 —	20	350	
14 —	15	250	
19 —		50	270
21 —		13	170
22 —	12	150	

Ce dernier exemple montre le cas d'une application qui, ne bloquant pas la conduction nerveuse, interrompt la transmission par hétérochronisme au niveau de la synapse.

Notons que le blocage est ici aussi précédé d'une augmentation de la rhéobase, ce qui permet d'atteindre toutes les fibres du nerf ; il existe une variation analogue lors du blocage de la conduction neuromusculaire par le curare. Cette augmentation de rhéobase permet une diffusion plus facile du courant vers l'aval : avec des excitations très fortes, on peut, même quand la transmission synaptique est interrompue, atteindre par diffusion, de la base du ganglion, les fibres postganglionnaires. Les faibles chronaxies trouvées permettent de se rendre compte qu'il ne s'agit plus des fibres préganglionnaires.

La possibilité d'un blocage par hétérochronisme au niveau de la synapse explique les résultats de ECCLES pour lequel la nicotine semblait bien agir en amont de la cellule ganglionnaire mais qui constatait la persistance de l'influx préganglionnaire après nicotinisaiton, semblant confirmer ainsi l'hypothèse de LANGLEY. Si la nicotinisaiton n'est pas trop poussée, il pourra bien y avoir un influx préganglionnaire mais cet influx sera inefficace. Ce n'est que par la suite, avec le blocage de la conduction nerveuse, que l'influx disparaît. Cette question demanderait d'ailleurs une étude plus complète.

La nécessité d'un certain isochronisme, moins rigoureux que dans la transmission neuromusculaire, il est vrai, pour la transmission ganglionnaire, montre que la transmission physique de l'influx entre les deux neurones est un phénomène possible. Nous reviendrons plus en détail sur cette discussion.

Comment se fait-il que la marge d'hétérochronisme non curarisant soit bien plus développée à la synapse ganglionnaire qu'à la synapse neuromusculaire ? Ceci doit être rattaché au fait que déjà normalement, la transmission ganglionnaire est une transmission entre éléments homochrones, et non isochrones. Peut-être faut-il voir là l'existence d'un accord moins intime d'intensité, l'influx préganglionnaire étant supraliminaire pour la cellule ganglionnaire, comme il l'était le long du nerf d'après HODGKIN, alors que l'influx volontaire serait juste suffisant pour exciter le myone. C'est une des hypothèses possibles qui demanderait vérification.

* * *

Les derniers faits que nous venons d'apporter établissent l'existence d'une sensibilité spéciale au niveau du ganglion : cette sensibilité ne résulte pas d'une structure particulière, mais traduit, comme dans le cas de la synapse neuromusculaire, le contact entre deux éléments inégalement sensibles. Quand on badigeonne un ganglion avec une solution *de concentration choisie*, on peut constater que les fibres tant préganglionnaires que postganglionnaires sont aptes à fonctionner. Seule la transmission entre elles est impossible et ceci est dû, non comme le pensait LANGLEY, à une modification postsynaptique portant sur les cellules ganglionnaires, mais à une modification présynaptique : ce sont les fibres préganglionnaires qui sont empoisonnées ; elles ne restent aptes à fonctionner que transitoirement ; leur excitabilité est modifiée et bientôt, la conduction de l'excitation sera elle-même abolie dans ces fibres. Nous arrivons à une explication de l'action nicotinique où intervient la synapse.

Mais, en réalité, une telle explication dont l'intérêt théorique est considérable *n'a aucune valeur pratique*. Quand on badigeonne un ganglion avec une substance nicotinique, on n'a pas affaire au phénomène précédent qui est difficile à distinguer. En pratique, ce qui compte dans l'action nicotinique, c'est le blocage de conduction, l'inexcitabilité des fibres préganglionnaires elles-mêmes. On l'obtient d'emblée par un badigeonnage du ganglion avec des solutions de nicotine telles que celles qu'employait LANGLEY. Ce n'est donc pas à la disjonction chronaxique synaptique qu'il faut attribuer le blocage des ganglions décrit par cet auteur. Il n'y a blocage de la transmission synaptique que dans des cas limites dont la reconnaissance nécessite une étude minutieuse. En général on observe un blocage de conduction réalisable en l'absence de toute synapse.

Si une telle interprétation n'a pas été donnée, c'est sans doute à cause des méthodes d'excitation employées, comme nous le verrons plus loin.

A la fin de ce chapitre consacré à l'étude d'un phénomène précieux pour la démonstration de la transmission physique au niveau du ganglion, il faut répéter que l'action nicotinique con-

cerne le neurone préganglionnaire dans son entier et que le blocage peut s'obtenir en tous les points de ce neurone. De même dans le cas de l'action de la solanine c'est l'inexcitabilité nerveuse produite par ce poison qui est le phénomène pratiquement important, le blocage synaptique plus précoce ayant un intérêt surtout théorique.

L'absence au niveau du ganglion de poisons curarisants typiques tels que les poisons musculaires au niveau de la synapse neuromusculaire, qui laissent longuement persister l'excitabilité musculaire, il est vrai modifiée, rend la démonstration du rôle de l'isochronisme dans la transmission ganglionnaire difficile et peu convaincante.

Mais nous allons voir que cette démonstration peut nous être donnée de façon tout à fait satisfaisante en nous adressant non plus au ganglion normal mais au ganglion énérvé qui va nous permettre la réalisation d'un hétérochronisme par variation de la chronaxie des fibres postganglionnaires sans que la conduction dans ces fibres soit interrompue.



CHAPITRE VII

Les variations d'excitabilité des neurones ganglionnaires, après section préganglionnaire.

C'est, nous l'avons vu, l'étude de la sensibilité pharmacologique du ganglion énervé, qui a permis à LANGLEY de démontrer le siège d'action de la nicotine sur les cellules ganglionnaires. Il a constaté que la nicotine conservait son pouvoir — surtout son pouvoir excitant — sur un ganglion dont les fibres préganglionnaires étaient dégénérées ; dans ce cas, il ne pouvait s'agir que d'une sensibilité des cellules ganglionnaires. Mais il en a conclu qu'il en était de même sur le ganglion normal.

Comme nous avons abouti à des conclusions opposées, que nous avons montré que la nicotine agissait électivement sur les fibres préganglionnaires, il y avait lieu de reprendre avec notre méthode l'étude du ganglion énervé.

Nos recherches ont envisagé successivement deux points particuliers : tout d'abord, l'étude des propriétés des neurones ganglionnaires chroniquement énervés, c'est-à-dire après dégénérescence totale des fibres préganglionnaires ; d'autre part, nous avons étudié les variations qui se produisent dans les jours qui suivent la section préganglionnaire, au cours de la dégénérescence des fibres préganglionnaires.

* * *

On sectionne le sympathique préganglionnaire à la partie moyenne du cou chez le Lapin, et on reprend l'animal quinze jours ou un mois après. A ce moment les fibres préganglionnaires sont entièrement dégénérées ; le tronc nerveux est réduit à un mince filet translucide ; l'excitation préganglionnaire est totalement inefficace.

Au contraire, les fibres postganglionnaires sont restées excitables, mais si on étudie, quantitativement, leur excitabilité, on constate qu'elle s'est considérablement modifiée. La chronaxie a beaucoup augmenté; la capacité chronaxique est passée à 700 ou 900 $m\mu F$. Elle est donc de beaucoup supérieure à la chronaxie normale même des fibres préganglionnaires (capacité chronaxique 100 $m\mu F$). Exprimés en temps, ces chiffres représentent des chronaxies de 2 à 3 msec. au lieu de 0,2 à 0,4 normalement.

Les neurones ganglionnaires sont donc modifiés par la dégénérescence de leurs fibres préganglionnaires; au lieu d'être des fibres de caractéristiques d'excitabilité assez rapides, elles deviennent des fibres lentes. Cette modification est d'un intérêt fondamental, car elle entraîne l'impossibilité absolue de déduire ce qui se passe sur le ganglion normal de ce qu'on obtient sur le ganglion dégénéré, ainsi que l'avait fait LANGLEY.

Une telle modification n'est pas cependant surprenante, car il est classique dans beaucoup de cas qu'un organe soit modifié par l'énervation. Tout se passe au niveau des neurones ganglionnaires comme pour les muscles lisses ou les muscles striés. Nous ne parlerons pas des muscles lisses dont on a étudié surtout les variations de susceptibilité pharmacologique, mais le cas du muscle strié a été au contraire l'objet de nombreuses recherches précises d'excitabilité. A l'état normal, le muscle strié est isochrone à son nerf moteur. Après dégénérescence, il possède au contraire une chronaxie très élevée. Ceci résulte notamment des travaux de BOURGUIGNON et LAUGIER. La dégénérescence fait du muscle strié rapide un muscle lent. Non seulement la chronaxie mais les autres propriétés du muscle (durée de la contraction) décèlent ce phénomène. Les modifications subies par le muscle, tant du point de vue histologique que du point de vue physiologique, sont classiques et connues bien avant que la mesure de la chronaxie ait expliqué ce phénomène.

Il existe donc une analogie frappante entre le cas du muscle strié et celui du ganglion. Les neurones ganglionnaires isolés sont dans un état spécial nouveau. Ils doivent posséder également des propriétés toutes différentes. Peut-être faut-il attribuer à cette variation d'excitabilité certaines des fonctions spéciales du ganglion énervé, notamment le fonctionnement rythmique décrit par GOVAERTS.

Mais alors que sur le muscle les modifications sont telles qu'elles ne peuvent passer inaperçues, ici elles n'avaient pas été constatées, et on avait cru, faute de mesures précises, à l'invariabilité de l'excitabilité des neurones ganglionnaires.

Quel retentissement ont ces modifications d'excitabilité sur la sensibilité pharmacologique des neurones ganglionnaires, normalement si faible, vis-à-vis de nombreux poisons ?

Il existe un rapport certain entre excitabilité et susceptibilité pharmacologique ; le curare augmente d'autant plus la chronaxie que le muscle considéré est plus rapide (L. et M. LAPICQUE), l'atropine au contraire augmente davantage la chronaxie des muscles lents.

Nous-même avons signalé de telles relations : la sensibilité à la nicotine des diverses fibres cholinergiques préganglionnaires est proportionnelle à leur chronaxie. La strychnine et la spartéine agissent à doses plus faibles sur les nerfs à chronaxie élevée.

D'autre part, le muscle strié devient après dégénérescence beaucoup plus sensible à diverses actions pharmacodynamiques ; l'exemple le plus net et le mieux étudié étant celui de l'acétylcholine, dont l'action, très certaine sur le muscle dégénéré, n'a pu être démontrée qu'avec de grandes difficultés sur le muscle normal. Cette différence est évidemment en relation avec la variation de chronaxie.

Mais nous avons vu qu'à l'état normal, la faible sensibilité des neurones ganglionnaires n'était pas en rapport avec leur chronaxie pourtant assez élevée.

Nous avons donc étudié, sur le ganglion énérvé, l'action des principaux corps dont nous avons analysé les effets sur le ganglion normal, et nous avons constaté qu'à l'augmentation de chronaxie correspond bien comme dans le cas du muscle strié un accroissement de la sensibilité aux agents pharmacologiques.

Alors que les neurones ganglionnaires étaient normalement insensibles à la nicotine, l'application sur le ganglion énérvé de solutions peu concentrées de nicotine (0,06 % p. ex.) provoque, après une courte phase de diminution pouvant passer inaperçue, une augmentation graduelle de la chronaxie qui double ou triple. Enfin, si l'application a été assez prolongée, la rhéobase monte et les fibres deviennent inexcitables. Après un temps variable,

on a le retour aux valeurs de début. C'est donc un effet comparable à celui qu'on obtenait normalement sur les fibres préganglionnaires. Il y a accroissement considérable de la sensibilité des fibres postganglionnaires, ou plus exactement, ces fibres deviennent sensibles alors qu'elles ne l'étaient pas.

Avec les autres corps qui, normalement, ne modifiaient l'excitabilité des fibres postganglionnaires qu'à doses bien plus élevées que pour les fibres préganglionnaires, il y a accroissement considérable de la sensibilité. Il en est ainsi avec la spartéine, l'atropine, etc... Tout se passe alors sur les fibres postganglionnaires, après dégénérescence préganglionnaire, comme sur les fibres préganglionnaires normales. Le ganglion énérvé est également plus sensible à l'acétylcholine. Des solutions qui n'avaient que peu d'effet même sur les fibres préganglionnaires provoquent une forte diminution de la chronaxie et aussi de la rhéobase. L'excitabilité des neurones ganglionnaires paraît beaucoup augmentée. On obtient un retour momentané à la chronaxie d'avant dégénérescence. Des doses plus fortes d'acétylcholine auraient au contraire un effet paralysant. Mais étant donné le rôle attribué à l'acétylcholine comme intermédiaire chimique ganglionnaire, cette action des faibles doses d'acétylcholine qui suppriment en quelque sorte momentanément les effets de la dégénérescence est spécialement intéressante surtout si on se rappelle que BROWN et FELDBERG ont constaté une diminution considérable de la teneur en acétylcholine sur le ganglion énérvé.

Cependant, il ne s'agit pas là d'un effet spécifique de l'acétylcholine ; on l'obtient également avec tous les corps qui possèdent une phase de diminution de chronaxie suffisante : ésérine ou pilocarpine, par exemple. Avec la nicotine au contraire, la phase de diminution est trop fugace pour amener le retour aux chiffres normaux.

Voici quelques exemples des résultats obtenus (fibres préganglionnaires inexcitables, excitation sur le ganglion).

I. — 22 mars 1938. Lapin. Section du sympathique droit le 28 janvier.

	25	700
	Nicotine à 0,06 %.	
2 min.	20	1.700
5 —	20	1.400
15 —	22	600
	Nicotine à 0,09 %.	
2 min.	Inexcitable	
5 —	40	1.000
7 —	35	1.000

II. — 3 mai 1938. Lapin, section du sympathique gauche, le 9 avril.

	15	900
	Nicotine à 0,06 %.	
2 min.	15	700
5 —	27	1.200
10 —	40	1.500
20 —	30	1.000
	Acétylcholine à 2,5 mgr. %.	
	Forte excitation.	
2 min.	20	150
10 —	14	400
15 —	15	1.000

III. — 9 avril 1938. Lapin, section du sympathique droit, le 4 avril.

	38	900
	Nicotine à 0,06 %.	
5 min.	20	1.500
10 —	15	900
	[Nicotine à 0,09 %.	
2 min.	50	2.000
5 —	Inexcitable.]	
15 —	25	1.500
20 —	25	900

IV. — 17 mai 1938. Lapin, section du sympathique gauche, le 11 mai.

	25	700
	Spartéine 0,6 %.	
2 min.	30	3.000
5 min.	Inexcitable.	
15 —	20	700
	Acétylcholine à 2,5 mgr. %	
2 min.	7	100
5 —	17	100
15 —	5	500
	Atropine à 0,2 %.	
5 min.	15	1.000
15 —	10	2.000
20 —	6	1.500

L'application d'acétylcholine s'accompagne toujours d'une excitation des cellules ganglionnaires (mydriase).

Les deux dernières expériences rapportées ont été faites quelques jours seulement après la section, on voit que les résultats sont identiques ; les fibres préganglionnaires étaient bien inexcitables et elles devaient être certainement dégénérées, car les processus de dégénérescence sont complets en quelques jours chez le Mammifère.

Nous avons donc constaté une grande augmentation de la sensibilité pharmacologique du ganglion après dégénérescence préganglionnaire, cette augmentation étant à rapporter, comme dans le cas du muscle strié, à la variation considérable de la chronaxie.

Une telle constatation n'est pas classique, mais nous avons vu que CANNON et ROSENBLUETH d'une part, GOVAERTS de l'autre avaient signalé une augmentation analogue de la sensibilité, mais ils croyaient avoir affaire à l'accentuation du phénomène existant normalement puisqu'ils en étaient à la conception classique du siège d'action sur les cellules ganglionnaires des différents poisons à l'état normal. Ces auteurs n'avaient envisagé surtout que l'acétylcholine. De plus, les expériences de CANNON et ROSENBLUETH portant sur l'intensité des réponses de la membrane nictitante n'étaient pas probantes, car, ainsi que BRÜCKE l'a montré, il pouvait ne s'agir que de la sensibilisation de cette membrane elle-même par l'énervation préganglionnaire (HAMPEL).

Au contraire, nos expériences montrant de façon quantitative les variations de l'excitabilité produites par des applications locales des diverses substances prouvent de façon certaine le phénomène.

Notons en passant que le temps de sommation par les fibres postganglionnaires, reste le même qu'à l'état normal, preuve que, s'il y a une variation d'excitabilité périphérique, elle ne doit pas être considérable.

Mais cette grande sensibilité pharmacologique des neurones du ganglion énervé est en rapport avec l'augmentation de chronaxie de ces neurones. C'est une propriété nouvelle, due à l'énervation. On ne saurait en tirer parti pour localiser un siège d'action dans le ganglion normal. Les phénomènes sont totalement différents

dans les deux cas : sur le ganglion normal, l'action porte au niveau des neurones préganglionnaires ; sur le ganglion énérvé, elle porte sur les neurones ganglionnaires eux-mêmes. Ceux-ci, qui étaient totalement insensibles, sont devenus très sensibles de par la modification de leur état fonctionnel due à l'énervation que traduit l'augmentation considérable de la chronaxie.

L'argument principal de LANGLEY pour le siège d'action de la nicotine reposait donc sur une assimilation inexacte du ganglion énérvé au ganglion normal, ainsi que nos expériences nous ont permis de l'établir, faisant disparaître la principale objection que l'on pouvait faire au siège préganglionnaire des actions pharmacodynamiques sur le ganglion normal.

* * *

Mais l'étude ultérieure des modifications qui accompagnent l'énervation ganglionnaire devait nous mener à des résultats encore plus importants.

Nous nous sommes demandé au bout de combien de temps après énérvation se modifiait l'excitabilité des fibres postganglionnaires. Nous avons vu que, cinq jours après section, la modification était déjà réalisée. Nous avons donc étudié ce qui se passe dans les premiers jours après la section.

Dans les 48 premières heures, les fibres préganglionnaires sont toujours excitables, mais leur chronaxie est souvent légèrement diminuée, leur rhéobase augmentée, et cela d'autant plus qu'on s'éloigne du moment de la section. Ces variations ne sont d'ailleurs pas très considérables. De plus, on constate en quelque sorte une « fatigabilité » anormale du nerf : si on prend des mesures répétées, la rhéobase a tendance à s'élever, les mesures deviennent plus difficiles.

Tout ceci doit être en rapport avec le début de la dégénérescence des fibres nerveuses elles-mêmes ; des résultats analogues ont été obtenus sur le nerf moteur par DÉRIAUD et APOSTOLAKI, et surtout analysés en détail par J. TITECA. On peut cependant conclure que l'excitabilité des fibres préganglionnaires est pratiquement constante, tout au moins dans les premiers jours qui suivent la section.

Bien entendu, les chronaxies mesurées ainsi sont des chronaxies

de constitution puisque l'influence des centres est éliminée par la section.

Mais, à ce moment déjà, la montée de chronaxie des postganglionnaires est manifeste : cette augmentation se fait lentement et progressivement, alors que les fibres préganglionnaires répondent toujours à l'excitation ; cette chronaxie double ou triple dans les 48 heures après la section. Pendant les jours suivants, du 3^e au 5^e, l'augmentation continue et on atteint les valeurs élevées que nous avons indiquées précédemment.

On voit toute la différence entre ce processus et un processus de subordination de neurone à neurone : ici la montée n'est pas rapide, réalisée en quelques minutes, résultat immédiat de la séparation, mais demande au contraire plusieurs jours. De plus l'amplitude de variation est beaucoup plus grande que dans un cas de subordination.

Dès le 3^e jour, les fibres préganglionnaires paraissent inexcitables ; le phénomène s'est produit rapidement, sans variation de leur chronaxie. Leur rhéobase s'élève même pour des mesures isolées ; toute mesure devient impossible et on a l'inexcitabilité. Parfois, on note une courte phase d'alternance entre excitabilité avec chronaxie normale et inexcitabilité, comme si s'établissait sur le trajet de l'excitation un certain mécanisme de blocage qui n'est pas d'abord total. Toujours, même avec une rhéobase augmentée, on a des valeurs de chronaxie voisines de la normale sur les fibres préganglionnaires. Il ne peut donc s'agir d'une inexcitabilité du type de celles que nous avons produites au cours des blocs toxiques.

Il convient de distinguer entre les phénomènes dus à la fatigabilité du nerf qui ne s'accompagnent pas de modifications du temps de sommation et l'augmentation analogue de rhéobase qui se produit au 3^e jour avant l'inexcitabilité définitive. Ici des mesures précises du temps de sommation sur les fibres préganglionnaires montrent dans les instants qui précèdent le blocage une légère augmentation du temps de sommation peu marquée d'ailleurs. Mais ce phénomène n'existe pas sur les fibres postganglionnaires, il ne concerne donc pas une modification d'excitabilité de l'organe d'aboutissement, mais il doit indiquer l'existence d'un processus particulier au ganglion. Tout se passe un peu comme l'avaient indiqué à tort BOLSI et VISINTINI sur le ganglion normal.

Or, au bout de trois jours, les fibres préganglionnaires ne sont pas encore dégénérées. Nous avons vu que BACQ et COPPÉE ont constaté que leur inexcitabilité n'est qu'une apparence. Elles sont parcourues par des influx nerveux quand on les stimule. Ceci se manifeste comme dans nos expériences 50 ou 70 heures après section. Ce n'est qu'au bout d'un délai plus grand que les fibres préganglionnaires deviennent vraiment inexcitables par dégénérescence.

Ce sont des résultats tout à fait analogues qui avaient été obtenus par J. TITECA, dans le cas de la dégénérescence wallérienne du nerf moteur : celui-ci devient en apparence inexcitable, avant d'être dégénéré. L'excitation ne produit plus la contraction musculaire alors qu'elle provoque encore des influx nerveux tout d'abord sensiblement normaux. Cette disparition de l'excitabilité musculaire indirecte est précoce (vers le 10^e jour chez la Grenouille, vers la 30^e heure chez le Chat) ; l'inexcitabilité réelle des fibres nerveuses, révélée par l'affaiblissement puis la disparition de leur potentiel d'action, est plus tardive, apparaît en même temps sur toute l'étendue du nerf, vers le 22^e jour chez la Grenouille maintenue à 20° et vers le 4^e jour chez le Chat, en rapport avec la dégénérescence anatomique de l'organe.

Il y a donc dans les deux cas, à la synapse ganglionnaire comme à la synapse neuromusculaire, un arrêt précoce de la transmission. Cet arrêt ne dépend pas des fibres préganglionnaires qui sont restées excitables avec une chronaxie sensiblement normale.

Quatre hypothèses peuvent être proposées pour expliquer ce bloc synaptique de la transmission.

1^o La première est celle qui est adoptée de préférence par J. TITECA : « La précocité de l'abolition de la transmission neuromusculaire au cours de la dégénérescence wallérienne du nerf, écrit-il, suggère évidemment un rapprochement avec un fait anatomique depuis longtemps mis en évidence : la précocité des altérations histologiques des terminaisons motrices à la suite de la section du nerf. » Dès 1900, en effet, HUBER avait montré que le moment de disparition de la réponse du muscle coïncide avec l'apparition des premières altérations histologiques des terminaisons nerveuses motrices : et ensuite, que ces modifications peuvent précéder toute altération de la portion adjacente des fibres nerveuses dont elles dépendent. Ces résultats déjà pres-

sentis auparavant furent retrouvés par TELLO et BOEKE (1930) qui observèrent dès la septième heure chez le Mammifère une diminution de la colorabilité des terminaisons motrices : « L'hypothèse la plus simple est donc, semble-t-il à TITECA, de situer à l'extrémité distale de la fibre motrice elle-même le siège de l'altération déterminant le bloc de la transmission neuromusculaire au cours de la dégénérescence wallérienne. »

Cet auteur insiste sur le fait que « ce n'est d'ailleurs pas seulement au cours de la dégénérescence wallérienne que les terminaisons nerveuses se montrent particulièrement vulnérables, elles présentent en effet une sensibilité accrue à toute une série d'agents et notamment à l'action de la température. Ce fait, déjà signalé par Claude BERNARD, vient d'être confirmé par TOURNADE et MALMÉJAC (1932-1933). Ces physiologistes ont expliqué l'action curarisante de la chaleur et du froid sur la préparation neuromusculaire de la Grenouille, par la fragilité particulière des terminaisons nerveuses motrices dépouillées de la gaine de myéline. »

Une hypothèse analogue pourrait être présentée dans le cas du ganglion sympathique. Or, elle est absolument inacceptable dans tous les cas : il n'existe pas de sensibilité proprement spéciale d'aucune partie du neurone, de même qu'il n'existe pas de formation synaptique spéciale (1). Les propriétés pharmacologiques des « terminaisons nerveuses » ont été inventées pour expliquer des phénomènes qui dépendent en réalité des modifications d'excitabilité de l'organe d'aboutissement, ainsi que LANGLEY d'une part, L. LAPICQUE de l'autre, l'ont montré.

Les constatations histologiques ne sont pas convaincantes : les altérations constatées ne sont pas admises par tous les auteurs et elles ne prouvent aucunement une dégénérescence fonctionnelle. Dans le cas de la curarisation thermique, L. et M. LAPICQUE (1933) ont montré que les variations d'excitabilité du muscle rendaient très bien compte des phénomènes et ils ont conclu que, là encore, « l'expansion terminale du cylindraxe, constituée du même protoplasma, n'a aucune raison d'être plus sensible par elle-même ».

D'ailleurs, TITECA lui-même constate que « l'excitabilité propre de la fibre nerveuse en voie de dégénérescence disparaît simulta-

(1) Voir note, page 109.

nément en tous ses points ». Il n'y a pas de raison d'admettre qu'elle soit plus précoce au niveau des terminaisons nerveuses qui possèdent notamment la même chronaxie (LAPICQUE et PÉZARD).

2° Une autre hypothèse serait que les influx que l'on enregistre ne sont pas les influx des fibres inexcitables, mais d'autres influx, par exemple de fibres sensibles encore excitables. Cette hypothèse soulevée par TITECA pour le nerf moteur a été démontrée fausse par cet auteur lui-même à l'aide d'expériences précises (amplitude du potentiel d'action du nerf sain et du nerf en voie de dégénérescence, utilisation de nerfs contenant en majorité des fibres motrices).

3° La troisième hypothèse a été proposée spécialement pour le ganglion sympathique par BACQ et COPPÉE et MAC INTOSH. Il s'agit bien d'un blocage de transmission synaptique. Mais ce blocage résulterait d'une pénurie en acétylcholine, le transmetteur chimique de l'excitation. En effet, la diminution de la teneur en acétylcholine est progressive et se produit dans les premiers jours de la dégénérescence : nous avons indiqué que, pour MAC INTOSH, la réduction est de 60 % au bout de 48 heures, moment où, d'après lui, la réponse périphérique est réduite. Au bout de 72 heures où cette réponse manque, elle est de 70 %. La dégénérescence provoquerait donc un blocage précoce de transmission, en troublant le métabolisme chimique.

Une telle hypothèse pourrait également être prise en considération dans le cas du muscle strié, puisque DALE et ses collaborateurs y ont démontré l'existence de processus cholinergiques de transmission.

Ce serait là un argument très important pour la démonstration de la transmission chimique, puisque, comme l'écrit MAC INTOSH, en même temps, alors que les fibres préganglionnaires et les cellules ganglionnaires sont fonctionnellement intactes, l'acétylcholine a presque disparu du ganglion et la transmission ne se produit plus.

Nos propres expériences, en nous montrant une variation d'excitabilité des cellules ganglionnaires progressive et parallèle à la chute d'acétylcholine dans le ganglion, et la possibilité de retour à la normale par addition d'acétylcholine, pourraient étayer cette hypothèse.

Elle est cependant inacceptable : tout d'abord nous avons vu que l'acétylcholine ne ramène pas l'excitabilité par une action spécifique : tous les corps capables de diminuer la chronaxie peuvent en faire autant. D'autre part, nous avons montré que les cellules ganglionnaires comme le muscle strié deviennent plus sensibles, notamment à l'acétylcholine, après dégénérescence, ce qui est en accord avec les résultats de CANNON et ROSENBLUETH et avec le fait d'une moins grande teneur en cholinestérase dans le ganglion énérvé (BRÜCKE). Cette augmentation considérable de sensibilité devrait compenser l'influence de la chute de la teneur en acétylcholine, puisque le même effet exige bien moins d'acétylcholine sur le ganglion énérvé.

4° Il reste alors une seule hypothèse possible : l'arrêt de transmission ne serait-il pas dû à l'hétérochronisme trop considérable qui s'établit entre les deux neurones, par suite de la forte augmentation de chronaxie des neurones ganglionnaires, celle des fibres préganglionnaires n'ayant que peu changé ? Nous aurions alors la preuve certaine de la nécessité d'un certain degré d'isochronisme pour la transmission ganglionnaire, isochronisme que nos expériences précédentes nous montraient déjà comme nécessaire, mais de façon non absolument convaincante.

Nos résultats sur le ganglion énérvé s'accordent avec une telle hypothèse : l'arrêt de transmission est réalisé quand la chronaxie des neurones ganglionnaires a présenté une notable augmentation, soit environ cinq fois la valeur normale, ce qui est la valeur déjà rencontrée pour l'hétérochronisme paralysant à la synapse ganglionnaire. Au degré d'hétérochronisme près, l'allure des phénomènes est tout à fait comparable au cas de la curarisation musculaire : augmentation de chronaxie de l'élément postsynaptique. C'est donc un exemple de disjonction chronaxique opposé à celui des agents nicotiniques qui augmentaient au contraire la chronaxie des fibres préganglionnaires.

L'apparition de quelques processus de sommation propres au ganglion (1) est également en faveur d'un hétérochronisme paralysant, puisque, nous l'avons vu, la sommation d'excitations est

(1) Bacq et Coppée, dans leur récent mémoire (octobre 1938) ont également mis en évidence de tels processus de sommation.

liée à l'hétérochronisme de la transmission : quand un stimulus est inefficace, plusieurs peuvent l'être encore. Il en était de même précédemment au début des blocs de transmission et aussi de conduction.

Mais il fallait donner une démonstration certaine du rôle de l'hétérochronisme : pour cela, nous avons utilisé la propriété des diminueurs de chronaxie qui ramènent transitoirement à la normale la chronaxie augmentée des neurones ganglionnaires. Ces expériences ont été réalisées dans les jours qui suivent la section préganglionnaire.

Au troisième jour, quand les fibres préganglionnaires paraissent totalement inexcitables, et que les fibres postganglionnaires ont une chronaxie élevée, on applique comme précédemment de l'acétylcholine sur le ganglion. La chronaxie des fibres postganglionnaires diminue et revient vers la normale. Quand elle devient plus petite que quatre à cinq fois sa valeur, les fibres préganglionnaires retrouvent l'efficacité de leur stimulation ; la rhéobase est d'abord élevée, quelques fibres seulement étant débloquées, puis elle s'abaisse, la transmission est rétablie pour la plupart des fibres, on peut mesurer la chronaxie des fibres préganglionnaires, qui est normale ou légèrement abaissée. Le phénomène se poursuit quelques minutes, puis la rhéobase s'élève sans variation de chronaxie et les fibres préganglionnaires redeviennent inexcitables. Parallèlement la chronaxie des fibres postganglionnaires retourne à sa valeur élevée et le blocage synaptique se produit quand l'hétérochronisme est suffisant. Il est presque possible de prévoir d'après la chronaxie postganglionnaire si les fibres préganglionnaires seront ou non excitables. Pour éviter les phénomènes de diffusion du courant, nous excitions toujours les fibres préganglionnaires à distance du ganglion, parfois même vers la base du cou, afin de ne pas prendre pour un retour d'efficacité une diffusion du courant aux neurones ganglionnaires.

Quand l'expérience est plus précoce (fin du 2^e jour), au moment du bloc de transmission synaptique, l'application d'acétylcholine retarde transitoirement ce bloc.

L'acétylcholine, il faut y insister, n'agit pas ici spécifiquement en qualité de transmetteur synaptique, l'acétylcholine apportée suppléant à la déficience du transmetteur normal ; elle agit en

tant que diminueur de chronaxie. Nous avons réalisé la même expérience, et avec l'ésérine, et avec la pilocarpine.

Leur réussite exige l'emploi de solutions de concentration bien définie, car il faut modifier la chronaxie postganglionnaire, sans toucher la chronaxie préganglionnaire. Cela est possible, car, en raison de la grande augmentation de chronaxie, des conditions inverses de la normale sont réalisées sur le ganglion dégénéré : plus grande sensibilité des neurones ganglionnaires que des neurones préganglionnaires ; ceux-ci ont gardé leur sensibilité normale qui est relativement faible vis-à-vis des agents considérés, tandis que la sensibilité des neurones ganglionnaires qui était très faible vis-à-vis de ces agents est devenue considérable. Avec la strychnine, par contre, on obtient bien, comme d'ailleurs à l'état normal, une diminution de la chronaxie des fibres postganglionnaires avec retour aux chiffres bas, mais la chronaxie des fibres préganglionnaires varie parallèlement. On peut cependant obtenir parfois un retour de la transmission synaptique, mais il est difficile de distinguer la part qui revient au blocage de la conduction, et préganglionnaire, et postganglionnaire, conditionné par la diminution de chronaxie excessive, dans l'évolution des phénomènes.

Les chiffres un peu bas obtenus sur les fibres préganglionnaires après retour de l'efficacité de leur stimulation ne sont pas forcément dus à une variation de chronaxie par dégénérescence, mais sont sous la dépendance du début d'action des agents pharmacologiques utilisés, action peu marquée à ces doses qui modifient surtout l'excitabilité postganglionnaire.

Voici quelques exemples de nos résultats :

I.—4 juin 1938. Lapin, sympathique gauche sectionné le 1^{er} juin (70 heures après section).

		Fibres prég.		Fibres postg.	
		Inexcitable		20	400
		Acétylcholine à 2,5 mgr. p. 100.			
2 min.	après			30	100
5	—	50	70	25	150
10	—	100			
12	—	Inexcitable		30	500
		Applic. identique.			
5	—	50	100	40	200
15	—	Inexcitable		35	400
		Applic. identique.			
5	—	50	100	30	100
7	—			30	300
10	—	Inexcitable			

II. — 8 juillet 1938. Lapin, sympathique droit sectionné le 5 juillet (65 heures après section).

	Fibres pré-g.	Fibres post-g.
	Inexcitable	35 400
	Pilocarpine à 0,4 %.	
5 min. après	52 100	40 200
15 —		30 300
20 —	Inexcitable	
	Esérine à 0,04 %.	
5 min. après		20 200
10 —	80	
15 —		18 400
17 —	Inexcitable	
	Strychnine à 0,2 %.	
5 min. après	Inexcitable	Inexcitable
10 —	Inexcitable	45 100
15 —	80	35 150

Il est également possible de constater l'existence de processus de sommation propres au ganglion, au moment du blocage et du déblocage par action pharmacologique comme dans l'évolution naturelle du blocage de la transmission par dégénérescence. Le temps de sommation des fibres préganglionnaires devient légèrement plus élevé.

Signalons un autre phénomène qui doit traduire une variation du nombre des fibres excitables : à la fin du 2^e jour, quand les fibres préganglionnaires commencent à ne plus pouvoir transmettre leur influx aux neurones ganglionnaires, on constate souvent qu'une augmentation notable du voltage n'accroît plus beaucoup la réaction : excitations minimales et maximales ont presque le même effet ; la stimulation de quelques fibres seulement doit être demeurée efficace. Ainsi s'explique qu'on note parfois à ce moment un hétérochronisme assez élevé qui devrait empêcher le passage. En réalité, la majorité des fibres est bien bloquée en raison de cet hétérochronisme, seules quelques-unes continuent à transmettre leurs influx, sans doute parce que les quelques fibres postganglionnaires correspondantes ont encore gardé une chronaxie plus faible. Au contraire, après application d'un diminueur de chronaxie postganglionnaire, on retrouve une grande influence du voltage sur la grandeur de la réponse, comme à l'état normal. En voici un exemple :

27 mai 1938. Lapin, sympathique sectionné le 25 à 18 heures.

	Fibres pré-g.		Fibres post-g.	
1° A 14 h.	5	50	50	200

Le seuil sur les fibres pré-g. augmente beaucoup avec le voltage. On note une certaine fatigabilité de ces fibres pour les mesures successives (voir page 207).

10	50
20	50
50	50
100	

	50		
2° A 18 h.	10	50	35 500

Le seuil sur les fibres pré-g. augmente à peine avec le voltage. L'augmentation de chronaxie postganglionnaire a provoqué un bloc presque total. On atteint le moment où l'excitation pré-g. devient inefficace.

Application d'acétylcholine à 2,5 mgr. %.

30	50	45	150
----	----	----	-----

Le seuil pré-g. augmente de nouveau normalement avec le voltage.

L'application de substances qui augmentent la chronaxie ne modifie évidemment en rien le blocage de la transmission. Mais, au 2^e jour, alors que la stimulation préganglionnaire est encore efficace, on peut obtenir par augmentation excessive de la chronaxie postganglionnaire un bloc plus précoce et transitoire de transmission. C'est ce qui s'est passé dans l'expérience précédente par action de l'atropine : le bloc qui n'était pas réalisé a été obtenu, la chronaxie postganglionnaire montant à 800, mais, par la suite, le passage s'est rétabli parce que la chronaxie préganglionnaire s'élevant à son tour par l'atropine, jusqu'à 400, s'était suffisamment rapprochée de la chronaxie postganglionnaire.

Le phénomène est délicat à analyser, car, comme dans le cas du ganglion normal, nous avons affaire à des corps qui peuvent bloquer la conduction nerveuse elle-même, ce blocage pouvant ici se produire et sur les fibres préganglionnaires et sur les fibres postganglionnaires. Il en était de même avec la strychnine.

Ces expériences, le rétablissement de la transmission par retour d'un isochronisme relatif, montrent de façon certaine le rôle de cet isochronisme et, par conséquent, la possibilité d'une transmission physique. Il y a arrêt précoce de la transmission parce que la variation d'excitabilité des neurones ganglionnaires crée à la synapse un hétérochronisme infranchissable. Il n'est pas besoin de faire intervenir une diminution de l'acétylcholine considérée

comme transmetteur chimique. Cependant une telle diminution a été constatée et c'est dans le parallélisme de cette diminution et de l'arrêt de la transmission qu'on a voulu voir une nouvelle preuve de la théorie chimique de la transmission. Cette hypothèse n'est pas acceptable par elle-même, car l'acétylcholine n'est pas nécessaire au rétablissement de la transmission, qu'elle rend possible, non en tant qu'acétylcholine, mais en tant que diminueur de chronaxie, au même titre que tous les autres corps ayant la même action.

Mais on peut penser que c'est l'acétylcholine qui a normalement pour rôle de maintenir les conditions suffisantes d'isochronisme entre les deux neurones, par diminution de la chronaxie des neurones ganglionnaires. La faible chronaxie des neurones ganglionnaires à l'état normal serait le résultat d'une action tonique acétylcholinique sous la dépendance de l'innervation pré-ganglionnaire. Ainsi s'expliquerait le parallélisme entre chute de la teneur en acétylcholine du ganglion et montée de la chronaxie postganglionnaire. C'est seulement de façon indirecte, par l'intermédiaire de cette variation de chronaxie que l'acétylcholine conditionnerait l'arrêt précoce de la transmission. Elle serait, parmi les diminueurs de chronaxie, celui dont le rôle est physiologique, s'exerce normalement dans l'organisme. Nous verrons par la suite quelques arguments en faveur de cette hypothèse qui pourrait également s'appliquer au cas du muscle strié.

Le blocage précoce de la transmission neuromusculaire décrit par J. TITECA peut-il être attribué lui aussi à un hétérochronisme ? Il semble bien qu'il en soit ainsi ; BOURGUIGNON a depuis longtemps attiré l'attention sur la possibilité de ce phénomène, étant donné la nécessité de l'isochronisme pour cette transmission et l'augmentation rapide de la chronaxie du muscle. Il distingue : « 1° l'inexcitabilité réelle, résultant de la mort des cylindraxes ; 2° l'inexcitabilité apparente traduisant l'hétérochronisme du nerf et du muscle », en ajoutant que « malheureusement actuellement nous n'avons aucun moyen de les distinguer chez l'Homme ». J. TITECA a naturellement envisagé la possibilité d'un tel processus : « On pouvait d'autre part, écrit-il, tenter d'interpréter les faits selon la théorie de la curarisation de LAPICQUE par une discordance des chronaxies du nerf et du muscle ; cette explication est tout aussi difficile à démontrer qu'à infir-

mer. En effet, pendant les premiers jours du stade d'inexcitabilité musculaire indirecte, la chronaxie du nerf en voie de dégénérescence, examiné à l'état frais, est normale. En ce qui concerne les fibres musculaires, on sait combien il est difficile d'effectuer des mesures précises de leur chronaxie. »

Nous avons effectué quelques expériences sur le Lapin, en sectionnant le sciatique et étudiant l'excitabilité musculaire indirecte et directe, plus spécialement au bout de deux jours après section, moment où, d'après J. TITECA, le nerf est resté fonctionnellement actif, mais où la transmission est interrompue. Nous avons constaté qu'à ce moment la chronaxie du muscle était déjà très notablement augmentée, atteignant 4 à 5 fois la valeur normale, ce qui justifiait l'absence de transmission, puisque la chronaxie du nerf ne varie pas. L'augmentation de chronaxie du muscle est donc précoce et rapide ; elle peut être responsable du bloc de transmission. Si, dans ces conditions, on injecte un corps quelconque susceptible, à la dose employée, de diminuer la chronaxie musculaire (acétylcholine, mais également adrénaline, éserine, etc...) on constate, quand la chronaxie musculaire descend au-dessous du double de sa valeur avant énervation, le rétablissement de l'excitabilité indirecte avec chronaxie nerveuse normale. L'effet est transitoire et disparaît dès que la chronaxie musculaire en remontant, dépasse le degré d'hétérochronisme permettant la transmission. Tout se passe comme pour le ganglion ; le phénomène n'est évidemment possible que tant que la dégénérescence nerveuse n'est pas réalisée (4^e jour environ). Voici deux exemples :

I. — Lapin : sciatique sectionné 65 heures avant.

	Nerf		Muscle
	Inexcitable	3	200
	Injection de 1 µg adrénaline.		
2 min.	Inexcitable	3,5	100
5 —	8 25	3,5	40
15 —	Inexcitable	3	150

II. — Lapin : sciatique sectionné 70 heures avant.

	Nerf		Muscle
	Inexcitable	3	200
	Injection de 1 mgr. éserine.		
10 min.	50 20	2,5	22
20 —	Inexcitable	1,5	200

Naturellement ces expériences demandent des doses de toxique qui abaissent suffisamment la chronaxie du muscle, sans provoquer encore la deuxième phase d'augmentation de chronaxie. Elles prouvent le rôle essentiel de l'hétérochronisme dans le bloc précoce de la transmission, rendant certainement fausse l'hypothèse d'une dégénérescence précoce des terminaisons nerveuses.

Il s'agit des Mammifères ; en est-il de même chez les autres Vertébrés ? BREMER et GÉRARD n'admettent pas la dégénérescence musculaire par énervation chez les Poikilothermes : ils n'ont pas constaté de variation systématique de la chronaxie musculaire. Ceci a été contesté par FONTÈS et surtout BOURGUIGNON. Celui-ci indique qu'il y a en effet sensibilité bien moins grande du muscle à la dégénérescence chez les Poikilothermes, mais « il faut distinguer après la section nerveuse deux séries de phénomènes, dont l'une est commune à toute la série des Vertébrés, et dont l'autre est variable avec la classe considérée : 1^o le phénomène de l'augmentation de la chronaxie du muscle énervé et celui de la répercussion sur le côté sain sont généraux ; 2^o au contraire, les grandes variations de la chronaxie qui accompagnent la lenteur de la contraction et les modifications histologiques du muscle sont propres aux Homéothermes et variables avec la classe considérée ».

Il est exact, comme le dit TITECA, que « les muscles des Anoures présentent, à la suite de la section de leur nerf moteur, des variations de chronaxie incomparablement plus petites que celles des muscles des Mammifères », mais ces variations sont assez amples pour permettre un hétérochronisme curarisant. APOSTOLAKI et DÉRIAUD qui ont étudié minutieusement le phénomène disent bien qu'on arrive à l'inexcitabilité indirecte 10 jours environ après l'opération, alors que la chronaxie ne présente d'augmentation « sensible » qu'à partir du 20 ou 30^e jour. Mais l'examen de leurs chiffres montre qu'en fait cette chronaxie musculaire double aux environs du 10^e jour, empêchant donc la transmission. Vers le 20 ou 30^e jour, il y a simplement variation plus accentuée de la chronaxie qui quadruple ou quintuple. Le blocage de la transmission se produit donc de façon générale et sur le muscle strié, et sur le ganglion, après section présynaptique, par hétérochronisme.

L'étude du ganglion énervé nous a mené à des constatations

fructueuses : analogie entre le muscle dégénéré et le ganglion énérvé qui sont tous deux des organes ralentis ; changement total de la susceptibilité des neurones ganglionnaires ainsi modifiés ; blocage précoce de la transmission ganglionnaire par l'hétérochronisme empêchant la transmission physique synaptique de l'influx ; possibilité de rétablissement de cette transmission tant que les fibres préganglionnaires ne sont pas dégénérées, en levant cet hétérochronisme et rétablissant des conditions suffisantes d'homochronisme grâce à la sensibilité des neurones ganglionnaires aux agents toxiques, sensibilité qui, à l'inverse de ce qui se passe sur le ganglion normal, est plus grande que celle des fibres préganglionnaires.

Nous avons terminé l'exposé de nos recherches sur la transmission ganglionnaire. Nous allons aborder la discussion des problèmes que nos résultats soulèvent, et principalement celui du mécanisme exact de la transmission ganglionnaire.



TROISIÈME PARTIE
DISCUSSION ET COMPLÉMENTS

L'analyse chronaximétrique que nous avons faite de l'excitabilité ganglionnaire nous permet d'envisager de façon nouvelle divers points de la physiologie et de la pharmacologie ganglionnaire, de redresser certaines conceptions classiques et d'apporter des preuves à l'appui d'interprétations encore discutées, notamment en ce qui concerne le mécanisme de la transmission. Ce sont ces conséquences de notre travail que nous allons maintenant examiner.

Au préalable, nous devons d'abord insister dans un chapitre préliminaire sur le rapport entre les processus d'excitation et d'inhibition des nerfs, et les variations de leur chronaxie, puisque un tel mode d'action est celui des agents considérés comme modificateurs de la transmission ganglionnaire et que la question est actuellement l'objet de discussions.

Puis nous exposerons comment on peut se représenter la transmission ganglionnaire à la lumière de nos expériences. Un chapitre spécial sera consacré aux analogies et aux différences entre la synapse surrénale et la synapse ganglionnaire.

Nous présenterons ensuite une interprétation différente de la méthode de recherche des relais ganglionnaires à l'aide de la nicotine ; puis nous envisagerons le retentissement de nos résultats sur certaines conceptions pharmacologiques, en insistant sur le manque de localisation et de spécificité d'action des agents pharmacodynamiques, qui devrait obliger à plus de prudence dans l'emploi de ces corps au cours des recherches physiologiques et surtout dans l'interprétation des résultats qu'on en déduit.



CHAPITRE I

Processus d'excitation et d'inhibition dans les fibres nerveuses.

Il résulte de nos mesures chronaximétriques que les substances excitoganglionnaires comme les paralysants du ganglion agissent en réalité au niveau et par l'intermédiaire des fibres préganglionnaires. La phase excitante correspond à la période de diminution de chronaxie des fibres, l'augmentation de chronaxie traduisant au contraire un ralentissement de la fibre nerveuse. Le blocage de la conduction est en rapport avec une variation excessive de la chronaxie.

Ceci n'a rien d'étonnant, étant donné que la chronaxie est un moyen commode d'apprécier le « temps physiologique », l'activité fonctionnelle d'un élément. Une diminution traduit toujours une activation, une accélération protoplasmique (gliocinèse de LAPICQUE) ; une augmentation traduit au contraire le ralentissement cellulaire, l'inhibition (gliosclérie de LAPICQUE). Nous avons vu qu'il en était ainsi de façon générale (muscles strié et lisse, glande, cellules pigmentaires, etc...) que les variations inverses de l'imbibition du muscle et de sa chronaxie ou l'activité cellulaire accrue des cellules pigmentaires quand la chronaxie baisse, en donnant une preuve satisfaisante.

En est-il bien de même dans le cas des nerfs ? Rien ne peut faire supposer qu'il en soit autrement, car il s'agit d'une propriété protoplasmique générale.

Aussi a-t-on considéré d'emblée que la strychnine par exemple « accélérât le nerf ».

Mieux : c'est de constatations faites sur le nerf qu'est sortie la « théorie protoplasmique des actions pharmacologiques » de L. LAPICQUE. Comme il l'écrit lui-même : « Le point de départ fut une série d'observations sur le nerf myélinisé (1914) : par suite

de l'exposition fortuite pendant un certain temps à une température voisine de zéro, une série de grenouilles avait inopinément présenté une chronaxie nerveuse qui se maintenait notablement au-dessous de la normale : l'examen microscopique nous montra, à LEGENDRE et à moi, un gonflement manifeste de la myéline. A ce moment, j'étudiais avec M^{me} LAPICQUE l'influence des sels décalcifiants sur l'excitabilité, le résultat était une diminution de la chronaxie ; en regardant le nerf au microscope, on trouva de même un gonflement de la myéline. Nous essayâmes alors divers poisons à ce double point de vue.

La strychnine, que nous connaissions déjà pour réduire la chronaxie nerveuse, donna encore le même résultat ; au contraire, le curare qui ne modifie pas l'excitabilité nerveuse ne produisit aucune altération visible des fibres nerveuses. Le chloroforme, l'éther, la cocaïne donnèrent au contraire, des résultats très intenses, à la fois une forte diminution de la chronaxie et un énorme gonflement de la myéline aboutissant à des protubérances au travers du cylindraxe. Ces altérations morphologiques intenses sont étonnamment semblables avec le chloroforme d'une part, avec la cocaïne de l'autre... Quand on lave au moyen de la solution physiologique le nerf intoxiqué, on voit à la fois les altérations morphologiques rétrocéder et l'excitabilité revenir vers la normale. Le parallélisme s'est toujours manifesté remarquablement entre les deux phénomènes... Si donc ces causes hétérogènes produisent toujours simultanément une diminution de chronaxie et un gonflement de la myéline, c'est que ces deux phénomènes sont profondément liés l'un à l'autre, ou plutôt qu'ils sont les deux apparences, l'une fonctionnelle, l'autre organique, d'une seule et même modification du tissu.

Des raisonnements théoriques me firent considérer cette modification comme une « augmentation de perméabilité », et plus loin, L. LAPICQUE ajoute : « Il est bien démontré que l'état d'excitation d'un muscle est lié à une augmentation de perméabilité. »

Puisque tout se passe sur le nerf comme sur le muscle, il doit bien en être de même dans le cas du nerf.

Par la suite, dans leur étude, des solutions hypertoniques qui augmentent la chronaxie du nerf, L. et M. LAPICQUE (1921) ont émis l'hypothèse qu'à l'augmentation de chronaxie devait correspondre une diminution de volume de la fibre. Ils n'ont pu véri-

fier ce point, mais ils ont constaté au lieu du gonflement de myéline provoqué par les diminueurs de chronaxie, un plissement de cette même myéline, ce qui paraît bien un phénomène inverse.

Si nous considérons l'action d'un corps donné sur l'ensemble des éléments excitables, nerfs, muscles, centres nerveux, etc..., nous constatons en général une parenté d'action. Il existe évidemment des différences qui tiennent soit aux caractéristiques chronologiques de l'élément, soit à sa constitution cellulaire différente.

C'est ainsi que le calcium, l'adrénaline, l'yohimbine, etc... ne modifient pas dans le même sens la chronaxie des divers éléments, de même que le chloroforme qui augmente la chronaxie des centres, diminue en application la chronaxie des nerfs. Mais de façon très générale, à la diminution de chronaxie, correspond une excitation ; à l'augmentation de chronaxie, une inhibition : l'adrénaline à doses comparables diminue la chronaxie du muscle strié et l'excite, au contraire elle inhibe l'intestin dont elle augmente la chronaxie. On pourrait donner de nombreux exemples de tels faits.

Considérons plus spécialement le cas de la nicotine : sur tous les tissus, cet agent exerce ses effets en deux phases : diminution de chronaxie et excitation, puis augmentation de chronaxie et inhibition. Nous avons vu qu'il en était ainsi sur les diverses fibres nerveuses. L'étude de M^{me} LAPICQUE sur le muscle strié est particulièrement convaincante (1), mais toutes les actions de la nicotine dans le système autonome s'expliquent ainsi : glande salivaire, vasomotricité, motricité digestive, myocarde, etc... La nicotine exerce également une action stimulante, marquée par une diminution de chronaxie, suivie d'une action dépressive avec augmentation de chronaxie sur les centres nerveux (cas de la moelle, H. MAZOUÉ ; cas du cortex cérébral, RIZZOLO). Il en est de même sur les cellules pigmentaires où on peut observer l'activité protoplasmique elle-même (BEAUVAILLET).

Rappelons encore que la spartéine connue pour ne pas possé-

(1) BONNARDEL a, récemment, contesté ces résultats. Nous n'insisterons pas ici sur la discussion de ce travail qui est d'ordre théorique. Nous indiquons simplement que nous avons toujours obtenu les mêmes résultats que M. LAPICQUE.

der d'action stimulante, augmente d'emblée la chronaxie des fibres préganglionnaires.

Il semble donc certain que sur les nerfs comme sur n'importe quelle cellule la diminution de chronaxie traduise une hyperactivité cellulaire et l'augmentation de chronaxie une diminution de l'activité cellulaire. C'est bien ainsi que nous interprétons nos résultats.

Il nous faudrait alors conclure que dans l'anélectrotonus comme dans les actions d'agents anélectrotoniques, puisqu'il y a diminution de chronaxie, il y a activation cellulaire ; l'inverse, l'inhibition étant réalisée dans les actions catélectrotoniques.

Une telle conception serait inverse de la conception classique car on considère en général l'action de l'anélectrotonus comme une action inhibitrice : l'anélectrotonus diminue l'excitabilité, ralentit la vitesse de l'influx, et augmente la durée de l'onde d'influx (BISHOP et ERLANGER), le catélectrotonus ayant des effets inverses, donc plutôt excitants.

La question est donc plus complexe qu'il ne semblait et demande à être envisagée spécialement dans son état actuel.

* * *

C'est une connaissance classique et toujours vérifiée que l'anélectrotonus diminue l'excitabilité et que le catélectrotonus l'augmente et qui se base sur le fait que le seuil est plus élevé dans la région anélectrotonisée. Les recherches modernes, notamment celles de CARDOT et LAUGIER, ont vérifié ce point : la rhéobase augmente pendant l'anélectrotonus et diminue pendant le catélectrotonus. Mais, comme nous l'avons indiqué, les variations de chronaxie sont rigoureusement inverses, ce qui est d'ailleurs un phénomène assez général, si bien que le produit rhéobase $\times$ chronaxie est constant (Ph. FABRE). Comment, en possession des deux paramètres de l'excitabilité peut-on déterminer celle-ci ? On a l'habitude, à tort, de considérer une diminution de chronaxie comme une augmentation d'excitabilité. De même les variations de la rhéobase n'interviennent pas seules dans l'excitabilité.

Toute formule de l'excitabilité doit « tenir compte pour être acceptable en pratique, non seulement de la chronaxie, mais

aussi de la rhéobase, non pas d'un seul, mais des deux paramètres ».

La conception la meilleure est celle de H. LASSALLE : pour voir comment varie l'excitabilité, c'est-à-dire « l'aptitude plus ou moins grande d'un élément à réagir aux incitations dynamogéniques », il faut s'adresser à l'énergie. En effet, l'excitabilité varie comme l'inverse de l'énergie : moins un nerf est excitable et plus il a besoin d'énergie pour être excité. Or, l'énergie électrique s'exprime par $R I^2 t$ ou $V I t$, R étant la résistance du circuit, I l'intensité, et V le voltage, t le temps de passage du courant. L'énergie sera proportionnelle à $V^2 t$, la résistance étant constante (grâce au dispositif du shunt). LASSALLE caractérise le besoin d'énergie du nerf en fonction des deux grandeurs caractéristiques de l'excitabilité, en multipliant le carré de la rhéobase B par la chronaxie τ , soit $B^2 \tau$.

L'excitabilité sera donc $1/B^2 \tau$. Dans le cas où on n'emploie pas le dispositif du shunt, il y a intérêt à mesurer directement la résistance du nerf qui est susceptible de variation (REGNIER et QUEVAUVILLIER). Ces derniers auteurs prennent comme expression de l'excitabilité :

$$\frac{1}{R (2 I)^2 \tau}$$

en considérant l'intensité correspondant à la chronaxie.

Avec ces formules, on constate que l'excitabilité est bien diminuée par l'anélectrotonus.

Il en est de même très souvent lors des actions qui diminuent la chronaxie, en raison de l'augmentation concomitante de la rhéobase. Mais l'appréciation exacte de l'excitabilité est délicate, car seules les variations de chronaxie ne sont pas contingentes, les variations de rhéobase ne sont pas toujours « physiologiques », c'est-à-dire caractéristiques du seuil au point excité, car beaucoup de causes aberrantes peuvent altérer la rhéobase et masquer ses variations réelles (contact des électrodes notamment), d'autre part il est des cas où la rhéobase varie considérablement, sans que cela indique une variation du seuil au point excité : c'est le cas au début des blocages, où, en augmentant la rhéobase, on peut atteindre des fibres ou des régions de plus en plus distantes.

Si on s'adresse maintenant pour caractériser l'activité physio-

logique du nerf, aux caractéristiques chronologiques de son influx nerveux, on devrait en principe avoir les mêmes résultats qu'avec les mesures de chronaxie : à la diminution de chronaxie devrait correspondre une augmentation de la vitesse et un raccourcissement de la durée de l'onde d'influx. Or, ceci n'est pas constant, l'inverse peut se produire : lors de l'action strychnique, on notait une réduction de la vitesse et une augmentation de la durée de l'onde d'influx ; dans l'anélectrotonus, il en est de même ; dans le catélectrotonus, les résultats sont inverses.

MONNIER et JASPER ont démontré que l'action qu'exercent les centres sur l'excitabilité périphérique (subordination) était un phénomène électrotonique : le plus souvent, les centres diminuent la chronaxie des nerfs, tout se passe exactement comme dans un anélectrotonus léger, notamment la vitesse de l'influx diminue. Dans d'autres cas, les centres augmentent la chronaxie, il y a alors dépolarisation comme dans le catélectrotonus et la vitesse de l'influx augmente (cas de l'action des pyréthrinés : MONNIER et GAUDIN). L'excitabilité est diminuée dans le premier cas, augmentée dans le second.

Nous voyons donc que sur le nerf, les actions polarisantes, anélectrotoniques paraissent se comporter comme des actions inhibitrices et les actions dépolarisantes, catélectrotoniques comme des actions excitatrices.

Ceci nous amène à une conception inverse de celle de tout à l'heure : augmentation de chronaxie du nerf voudrait dire excitation.

* * *

Comment concilier ces deux interprétations contradictoires ? MONNIER partant des constatations précédentes considère qu'un nerf est inhibé quand sa polarisation augmente, excité quand elle diminue. L'action excitante du catélectrotonus serait en rapport avec le fait que « dépolarisation veut dire passage plus libre d'ions entre le dedans et le dehors, augmentation de perméabilité ». La variation de chronaxie constatée ne correspondrait en fait à aucune variation de la constante chronologique du nerf. Ce serait une simple apparence due au décalage de la courbe d'excitation sous l'effet de la variation de polarisation. « La forme

de la loi d'excitation ne serait pas changée et par conséquent sa constante de temps réelle ne serait pas modifiée. »

Divers arguments expérimentaux militent en faveur de cette hypothèse dans le cas de la subordination : absence de variation de la durée de l'onde d'influx dans la subordination, non modification de la « pente limite » des courants progressifs, non retentissement sur la transmission neuro-musculaire. De plus, NIVET vient de montrer que dans l'anélectrotonus, le temps utile serait non pas diminué, mais augmenté comme la durée de l'onde.

Les variations de chronaxie qu'on observe dans ces conditions ne seraient donc pas en rapport comme d'habitude avec des modifications de l'état physiologique du nerf. « Il ne faudrait pas déduire de ce raisonnement, ajoute MONNIER, que la chronaxie est dépourvue de signification comme mesure de la caractéristique chronologique véritable d'un organe, car, d'une part ces variations de la chronaxie du fait de la subordination, sont faibles vis-à-vis des énormes différences de chronaxie rencontrées le long de la série animale, et d'autre part la mesure de la chronaxie, lorsque la subordination se manifeste, est sans doute le seul moyen d'apprécier les variations de la rhéobase. En effet, on sait combien la mesure absolue de la rhéobase est aléatoire... Or, les variations de rhéobase semblent bien être le phénomène essentiel de la subordination. » Pour NIVET, « dans un cas semblable, les mesures de chronaxie permettent de saisir aisément les variations chronologiques fonctionnelles mais au signe près seulement ».

Cette théorie d'une action inhibitrice par surpolarisation a été étendue par MONNIER et ses collaborateurs aux divers organes. Il en est ainsi sur les muscles lisses, le cœur (effet Gaskell) tant lors des excitations nerveuses que des injections de substances pharmacodynamiques. Tout ce qui excite provoque une chute de polarisation, tout ce qui inhibe, une augmentation de polarisation. L'acétylcholine augmente la polarisation du cœur (MONNIER et DUBUISSON) et diminue celle de l'intestin (PAULIAN).

Si nous comparons les variations de chronaxie aux variations de polarisation, nous voyons que pour le cœur comme pour les nerfs, il y a diminution de chronaxie lors de l'inhibition, de l'augmentation de polarisation. Aussi MONNIER assimile-t-il ce cas à celui des nerfs, en ce qui concerne l'interprétation des chro-

naxies. Au contraire, sur les muscles lisses, il y a correspondance entre la chute de polarisation et la diminution de chronaxie. La variation de chronaxie pourrait traduire dans ce cas une activation cellulaire.

Une telle théorie est satisfaisante à divers points de vue : l'excitation est une dépolarisation locale du nerf et l'onde d'influx est la propagation d'une telle dépolarisation. Si donc on augmente la polarisation du nerf, on agit en sens inverse de cette dépolarisation. Il faudra plus d'énergie pour produire l'excitation, l'excitabilité sera diminuée ; dépolarisation et repolarisation seront des processus plus lents, l'onde d'influx sera plus durable et moins rapide. Une surcharge positive est en quelque sorte un frein de l'influx nerveux.

Inversement une dépolarisation ajoutant ses effets à ceux de l'excitation, celle-ci sera plus facile : augmentation d'excitabilité ; et l'onde se propagera plus vite et durera moins.

Nos expériences d'antagonisme entre les corps type strychnine et les corps type spartéine pourraient s'expliquer ainsi : les premiers augmentant la polarisation, freineraient de plus en plus l'influx et finiraient par l'annuler ; les seconds au contraire ne freineraient pas l'influx mais aboutiraient à une dépolarisation totale, ils annuleraient directement l'influx. Dans les deux cas, l'action si elle n'est pas trop poussée est réversible, la cellule rétablit son niveau normal de polarisation et recommence à fonctionner.

Si, au contraire, l'action se prolonge, la dépolarisation aboutit directement à la mort de la cellule, la surpolarisation décroît brusquement et s'annule, la cellule se dépolarise et meurt. Nous avons en effet constaté qu'il existe par exemple avec la strychnine à doses mortelles pour le nerf, une augmentation progressive de chronaxie. Les phénomènes ne sont plus alors réversibles.

* * *

Nous croyons cependant que c'est aller trop loin que de nier toute valeur à la chronaxie comme mesure de l'activité physiologique d'un nerf dont la polarisation varie, de n'en faire qu'un moyen commode d'apprécier les variations inverses de la rhéobase. Le ralentissement de l'influx et la diminution d'ex-

citabilité provoqués par l'anélectrotonus ne doivent pas nous faire oublier les arguments fournis par la méthode chronaximétrique en faveur d'un parallélisme entre action excitante et diminution de chronaxie. La nicotine diminue dans une première phase la chronaxie de tous les éléments ; dans de nombreux cas, cette diminution a été démontrée correspondre à une excitation, il doit en être de même sur le nerf.

De nombreuses considérations tant théoriques qu'expérimentales montrent le rôle de la chronaxie tant dans la conduction que dans la transmission nerveuse : ce rôle ne peut être attribué exclusivement à de simples variations de potentiel. Ce serait revenir aux anciennes théories. En particulier, nos expériences de blocage par hétérochronisme le long du nerf ne peuvent s'expliquer par la seule considération de potentiels : quand un influx ne peut plus exciter la production d'un influx en aval, alors que cette région est excitable, le fait que sa durée n'est pas accordée avec la chronaxie du segment aval joue certainement un rôle.

En ce qui concerne la subordination elle-même, tout ne réside pas dans la variation de potentiel et sa conséquence, la variation de vitesse de l'influx.

1° Les expériences de A. et B. CHAUCHARD et de leurs collaborateurs, les nôtres ont montré qu'il y avait dans la subordination, isochronisme entre les neurones centraux et les neurones périphériques. Or, c'est un phénomène général que tous les excitants du système nerveux diminuent parallèlement, et les chronaxies centrales et les chronaxies périphériques (strychnine, décalcifiants, acétylcholine, etc...). Au contraire les dépresseurs du système nerveux augmentent les chronaxies des deux sortes de neurones (anesthésiques, calcium, etc...). Le cas de la strychnine et des barbituriques dont l'antagonisme est utilisé en clinique repose sur une telle opposition chronaxique. La diminution de chronaxie dans la subordination paraît donc la conséquence d'une excitation d'origine centrale. Au contraire l'augmentation de chronaxie traduirait une inhibition de même origine (1).

(1) Les pyréthrinés qui augmentent par subordination la chronaxie nerveuse paraissent bien être des inhibiteurs sur les muscles lisses (RIGAL, 1932). D'après des expériences récentes de J. Chauchard, ces corps commenceraient par diminuer la chronaxie nerveuse (excitation) avant de l'allonger.

2° La question de l'influence de la subordination sur la transmission neuromusculaire a été peu étudiée expérimentalement : il resterait à démontrer directement l'invariabilité de la chronaxie musculaire.

Il y a plus : même en dehors des études de chronaximétrie, on peut constater d'incontestables phénomènes d'activation, lors des actions anélectrotoniques : d'autres constantes chronologiques peuvent varier comme la chronaxie : il en est ainsi de la durée de la période réfractaire absolue, le temps que met le nerf à se rétablir après une excitation, temps qui est lié à l'activité cellulaire : cette durée est diminuée dans toutes les actions anélectrotoniques : anélectrotonus (BISHOP et ERLANGER) comme subordination (HUT). BISHOP et ERLANGER ont insisté sur cette action opposée de l'anélectrotonus qui, ralentissant aux autres points de vue le nerf, diminue la période réfractaire, et MONNIER a montré là encore l'analogie entre subordination et électrotonus. Or, cette diminution de période réfractaire traduit comme celle de la chronaxie une activation du nerf.

L'accroissement de température provoque à la fois dans une première phase une diminution de la chronaxie et une augmentation du potentiel de repos (BISHOP et ERLANGER, AUGER et FESSARD, etc...). Or, dans ce cas, il y a parallèlement augmentation de la vitesse de conduction, diminution de la durée de l'onde d'influx et diminution de la période réfractaire.

Dans le cas du cœur également, comme nous l'avons rappelé précédemment, les faits sont très complexes, et la diminution de chronaxie correspond à certains points de vue à une activation protoplasmique myocardique, l'inhibition corrélative du rythme paraissant en rapport avec un tout autre processus. C'est ainsi qu'avec certains agents, la diminution de chronaxie peut s'accompagner d'accélération du rythme.

Ici encore, les variations de la période réfractaire sont parallèles à celles de la chronaxie : le pneumogastrique diminue la période réfractaire (RAAFLAUB) comme la chronaxie, l'adrénaline augmente la période réfractaire (MERLEVEDE) comme la chronaxie.

Ceci montre que dans les actions anélectrotoniques s'il se produit des phénomènes d'inhibition en rapport avec la montée du potentiel, il y a également des phénomènes d'activation dépen-

dant d'une diminution réelle de la constante de temps du nerf. De même, dans le catélectrotonus, à côté des phénomènes positifs dus à la baisse de potentiel, il y a des processus d'inhibition en rapport avec l'augmentation de chronaxie. N'envisager que les phénomènes qui dépendent du potentiel ou ceux qui sont parallèles aux variations de chronaxie, c'est considérer la question de façon incomplète.

Bien que le problème ne soit pas simple, il reste possible de conclure, comme nous l'avons fait, à partir de constatations expérimentales, que pour le nerf, comme pour toute cellule, la diminution de chronaxie correspond à l'excitation cellulaire, sans oublier toutefois que parallèlement sous d'autres aspects, l'activité du nerf est entravée : cas des processus de conduction, dont l'importance n'est pas à négliger.

Il n'existe aucune impossibilité à reconnaître à la fois dans l'anélectrotonus, une activation protoplasmique que décèlerait réellement la diminution de chronaxie et une diminution d'excitabilité, diminution qui indique simplement une plus grande difficulté à agir sur la cellule des actions extérieures, conséquence de l'augmentation de polarisation.

Il doit d'ailleurs exister une relation entre potentiel et chronaxie, une variation de l'un comme de l'autre de ces facteurs traduisant une modification de l'activité cellulaire. Indiquons que la dépolarisation étant signe de mort cellulaire et la polarisation, marque de vie, une augmentation de polarisation pourrait être en rapport, comme la diminution de chronaxie, avec l'activation cellulaire ; il en serait ainsi dans le cas du nerf, où une augmentation du potentiel de repos ou de la « rhéobase physiologique » pourrait traduire une excitation du nerf. Une cellule activée aurait à la fois un potentiel surélevé et une chronaxie diminuée ; bien que plus active, elle serait moins excitable du dehors et son fonctionnement pourrait être en partie freiné par des conditions purement physiques, conséquence de la surpolarisation. Il resterait à savoir si une telle explication peut être générale. On ne doit pas oublier que si la dépolarisation est signe de la mort, elle est aussi le signe de toute excitation, mais alors il s'agit d'une brusque variation de la polarisation qui revient ensuite à son état primitif.

En fait, nos connaissances ne sont pas très avancées en ce qui

concerne les rapports entre polarisation, perméabilité et activité cellulaire. « Il faut avouer, écrivait L. LAPICQUE, qu'à l'heure actuelle, il est impossible d'expliquer, non seulement la liaison de ces trois ordres de faits, mais même aucun des trois pris en lui-même. »

* * *

L'action excitante des poisons dits « ganglionnaires » se traduit par une production rythmique d'influx ; ce phénomène peut-il, comme on pourrait s'y attendre après nos résultats, se produire en n'importe quel point des fibres préganglionnaires, puisque ce sont celles-ci qui, d'après les mesures d'excitabilité, sont excitées ? Nous nous proposons de reprendre cette question. On peut considérer le phénomène comme probable ; on connaît maintenant assez bien l'existence et d'une activité rythmique neuronale et de manifestations rythmiques sur les nerfs eux-mêmes. Ainsi E. SCHILTZ et C. VEIL ont montré que les fibrillations du muscle par la guanidine pouvaient être déclenchées par l'intermédiaire du nerf. Cette activité rythmique correspondrait à la phase de diminution de chronaxie. Or, précisément, sur le muscle, il y a correspondance entre diminution de chronaxie et éveil de l'activité rythmique (L. et M. LAPICQUE). L'activité rythmique du nerf provoquée par les décalcifiants correspond à une diminution de chronaxie. Mais les processus rythmiques peuvent aussi correspondre à une augmentation de chronaxie : ce serait le cas sur les neurones ganglionnaires après dégénérescence préganglionnaire. Comme l'indique FESSARD, qui a étudié en détail le phénomène, on ne peut trouver aucun lien étroit entre la genèse de la rythmicité et les variations des principaux caractères du nerf : rhéobase, chronaxie, potentiel de repos, etc... On trouve seulement des « corrélations, non des lois rigides ; ainsi l'activation est aidée tantôt par une dépolarisation, tantôt par le voisinage d'une anode... Cette absence de lois simples et de correspondances univoques, cette diversité des facteurs activants... sont autant d'indices de la complexité du phénomène. »



CHAPITRE II

Mécanisme de la transmission ganglionnaire.

Nous avons vu dans la première partie de cet exposé que de vives discussions se sont élevées et s'élèvent encore au sujet de la transmission ganglionnaire. Il est démontré que c'est un type de transmission rapide et localisé, mais on ignore si l'influx lui-même, en tant que stimulus électrique peut exciter l'élément ganglionnaire, ou s'il agit par l'intermédiaire d'une substance chimique qui est ici l'acétylcholine : le processus de médiation chimique serait à ce niveau un processus rapide et localisé très différent de ce qu'il est au niveau des organes effecteurs périphériques lents (muscles lisses ou glandes).

L'étude de l'excitabilité des deux neurones en contact et de leurs variations sous l'effet des agents pharmacologiques classiques ou par la dégénérescence, nous permet de tirer des conclusions intéressantes sur ce problème. A la lumière de nos résultats, comme nous allons le voir, on peut en effet conclure :

1° Une transmission chimique, même localisée et brève, au niveau du ganglion est un phénomène très improbable, en raison du mode d'action des poisons dits « ganglionnaires ».

2° La nécessité d'un certain isochronisme entre les deux neurones pour que la transmission ait lieu démontre au contraire la possibilité d'une transmission physique.

3° C'est l'acétylcholine qui, de par un rôle en quelque sorte tonique, assurerait sur le ganglion normal, la possibilité de la transmission physique.

Envisageons à part chacun de ces divers points.

* * *

La théorie chimique de la transmission est née de la nécessité de trouver une explication pour les actions synergiques ou anta-

gonistes qui s'exercent entre certains nerfs et certains poisons, dans le domaine de la vie de nutrition. On connaissait les effets analogues de la pilocarpine et du parasympathique, de l'adrénaline et du sympathique, les effets opposés de l'atropine et du parasympathique. Pour expliquer un tel parallélisme entre nerfs et substances chimiques, une première hypothèse s'imposait : les substances en question agissent par l'intermédiaire des nerfs : il y a des excitants et des paralysants tant du sympathique que du parasympathique. C'est cette théorie qui a tout d'abord régné en maîtresse. Mais une autre était également possible et avait été énoncée, sans succès, presque en même temps : c'est que les nerfs agissent par l'intermédiaire de substances chimiques. Les prétendus excitants du nerf exercent sur l'organe une action synergique de celle du médiateur chimique du nerf, les prétendus paralysants du nerf ont des effets opposés sur l'organe à ceux du médiateur.

Des faits de plus en plus nombreux se sont accumulés en faveur de cette théorie, mais c'est la démonstration directe de la « transportabilité humorale » (humorale Uebertragbarkeit) de l'excitation (O. LOEWI), de la production d'acétylcholine ou d'adrénaline lors de la stimulation des nerfs, qui a assuré le triomphe de cette conception.

Nous avons vu que c'est d'idées analogues qu'est née la théorie chimique de la transmission ganglionnaire. L'existence de substances excitoganglionnaires ou paralysantes du ganglion, le fait que l'acétylcholine était parmi ces substances, ont fait admettre qu'ici aussi le nerf agissait par l'intermédiaire d'une substance chimique, parce qu'il semblait bien démontré depuis LANGLEY que les substances actives sur le ganglion n'agissent pas sur les fibres nerveuses préganglionnaires, mais sur les cellules ganglionnaires elles-mêmes.

Les recherches modernes d'excitabilité avec les techniques de L. LAPICQUE ont permis de reconnaître que dans le système autonome, les substances pharmacodynamiques agissent, pour la plupart, non pas sur le nerf, mais sur l'organe d'aboutissement. Tel était le cas notamment pour l'adrénaline, l'acétylcholine, l'atropine et les corps des mêmes groupes, dans toutes les expériences et notamment celles de A. et B. CHAUCHARD soit seuls soit avec notre collaboration. Cette localisation était donc en

parfait accord avec la possibilité d'un intermédiaire chimique.

De plus, l'existence d'un hétérochronisme entre nerf et organe, empêchant la transmission directe de l'influx et nécessitant une sommation d'excitations s'accordait également avec un mécanisme chimique de transmission.

Enfin l'excitation du nerf produit des modifications d'excitabilité analogues à celles que provoquent l'injection des intermédiaires chimiques correspondants.

Nous avons insisté dans un chapitre précédent sur ces résultats et sur le fait que tout s'accorde en général avec les processus invoqués par la théorie chimique de la transmission.

Comme l'écrivait MORIN dans son rapport au Congrès de Louvain : nombre de faits rapportés par A. et B. CHAUCHARD, P. CHAUCHARD et leurs collaborateurs, « relatifs aux modifications d'excitabilité des nerfs moteurs ou inhibiteurs, par la section ou l'excitation du système antagoniste, ou par introduction d'agents ayant le même effet médiateur, s'interprètent aisément par la théorie de la transmission chimique qu'ils corroborent ».

Aussi, constatant des phénomènes analogues sur un autre système itératif : fibres centripètes respiratoires vagues, centre respiratoire, nous sommes-nous demandé si, comme dans le cas de la corde du tympan, les faits ne s'expliquent pas précisément par une libération d'acétylcholine lors de la stimulation des fibres centripètes du pneumogastrique, s'il n'existerait pas un mécanisme cholinergique dans le fonctionnement des réflexes respiratoires.

Nos recherches nous orientaient donc tout naturellement à admettre la possibilité d'une transmission chimique ganglionnaire si les expériences le confirmaient. Au début de nos recherches sur l'action de la nicotine, nous ne pensions nullement infirmer les résultats de LANGLEY, nous cherchions simplement à les expliquer.

Or, nous avons abouti à un résultat tout à fait différent : il n'y a pas d'agents excitateurs et inhibiteurs du ganglion ou plutôt des cellules ganglionnaires. Tous les corps agissent par l'intermédiaire des fibres préganglionnaires. L'action dite excitoganglionnaire résulte d'une excitation du neurone préganglionnaire lui-même, l'action paralysante, d'une paralysie de ce neurone.

Les cellules ganglionnaires sont donc excitées parce qu'elles

reçoivent des excitations présynaptiques, lors des actions pharmacodynamiques comme lors de la mise en jeu physiologique des fibres préganglionnaires. De même la paralysie apparente du ganglion est due à un blocage de la conduction dans les fibres préganglionnaires, si le poison a été appliqué localement ; à une disparition totale de l'excitabilité préganglionnaire, si le poison a été injecté.

L'action de l'acétylcholine ou de l'ésérine ne diffère en rien de celle de la nicotine, si on fait abstraction du fait que, introduites de façon comparable, elles n'agissent qu'à doses plus fortes. Il en est de même de l'atropine, dont l'action est analogue à celle de la spartéine. En plus, parasymphomimétiques et parasympholytiques agissent à doses beaucoup plus faibles sur les organes effecteurs que sur les fibres nerveuses. L'action muscarinique de l'acétylcholine l'emporte normalement sur son action nicotinique, laquelle ne se manifeste qu'à doses plus fortes, abstraction faite du rôle de la surrénale que nous discuterons. Il en est de même de l'antagonisme entre atropine et acétylcholine qui est de nature périphérique, et ne se manifeste qu'à doses élevées sur les nerfs. A doses encore plus élevées, cet antagonisme disparaîtrait, puisque l'acétylcholine peut élever la chronaxie nerveuse dans une seconde phase.

Au contraire, c'est pour des doses analogues que la nicotine agit à la fois et sur les fibres nerveuses et sur les organes effecteurs. Il en est de même des corps dits « sympatholytiques ».

Notons que les doses bien plus considérables d'acétylcholine ou d'atropine qu'il nous a fallu employer pour toucher les fibres préganglionnaires par rapport à celles utilisées sur le ganglion par les auteurs anglais, tiennent uniquement au mode d'introduction utilisé : injection dans la circulation générale ou application, et non pas injection dans la circulation locale du ganglion.

Par conséquent, nos expériences montrent que l'acétylcholine, prétendu intermédiaire chimique du ganglion, agit en réalité par l'intermédiaire des fibres préganglionnaires, comme tous les autres agents dont l'action avait été localisée au ganglion. Elles ne confirment pas du tout la théorie d'une médiation chimique à l'inverse de nos expériences sur les effecteurs périphériques. C'est ici l'hypothèse inverse, celle d'une action par l'intermédiaire du nerf qui est valable.

Les « excitants » du ganglion sont des excitants des fibres pré-ganglionnaires, les « paralysants du ganglion » des paralysants de ces mêmes fibres.

Mais ce qui est particulièrement remarquable c'est la différence spécifique de sensibilité pharmacologique entre neurones pré-ganglionnaires et neurones ganglionnaires. La nicotine n'a pas d'action sur les neurones ganglionnaires. Les autres corps dits « poisons du ganglion » n'agissent sur eux qu'à doses bien plus élevées que sur les pré-ganglionnaires. Nous avons envisagé diverses hypothèses pour expliquer cette différence, mais aucune n'est pleinement satisfaisante, car insuffisamment générale (non myélinisation, caractère adrénérgique, teneur plus faible en acétylcholine des fibres postganglionnaires sympathiques). Nous proposerons par la suite une hypothèse plus satisfaisante.

Ainsi s'explique que ces corps aient pu passer pour des agents ganglionnaires : leur application au niveau du ganglion rend seules les fibres pré-ganglionnaires inexcitables, parce qu'elles sont électivement sensibles.

Seuls quelques agents comme les ions, la décalcification, l'adrénaline à forte dose, se comportent à peu près de même sur les deux neurones.

Nous devons insister sur quelques points :

1° Tout d'abord tout n'est pas identique entre la stimulation naturelle d'origine centrale des fibres pré-ganglionnaires et la stimulation pharmacologique. Dans ce dernier cas, il y a modification de l'excitabilité des neurones pré-ganglionnaires, dont la chronaxie est diminuée et dont l'état de polarisation doit certainement être modifié. Ces modifications peuvent retentir par elles-mêmes sur le neurone ganglionnaire. Peut-être est-ce ainsi qu'on pourrait expliquer les modifications des « after-potentials » signalés par ECCLES lors de l'action de la nicotine.

De toute façon, rien dans les résultats, acquis jusqu'à présent, ne s'oppose formellement au siège pré-ganglionnaire de l'excitation par les agents pharmacologiques. ECCLES n'a trouvé aucun retentissement de la nicotine sur l'état d'excitation des cellules ganglionnaires et il semble bien que ses expériences permettent de localiser l'action de la nicotine avant la cellule ganglionnaire : elle agit au delà du point où un influx antidromique peut aller.

Il en était de même avec divers agents notamment l'ésérine, réserve faite des derniers résultats de ROSENBLUETH et SIMEONE, qui ne sont, nous l'avons vu, pas probants, en raison des doses d'ésérine employées.

2° L'action paralysante sur les fibres préganglionnaires est une action de « type spartéinique ou solaninique » avec montée de chronaxie. Des diminueurs de chronaxie, seule la strychnine a été envisagée par les auteurs précédents pour son action sur le ganglion. Ici l'action excitante est bien due à la diminution de chronaxie préganglionnaire, mais nous avons vu que l'action paralysante était également en rapport avec cette diminution de chronaxie, quand celle-ci devient excessive.

Les résultats obtenus avant nous ne s'opposent pas non plus à ce siège de l'action paralysante : si tout d'abord un influx inefficace continue à se propager dans la fibre préganglionnaire intoxiquée, c'est que le blocage synaptique par hétérochronisme se produit avant le blocage proprement dit de la conduction.

Enfin, la persistance après intoxication de la production d'acétylcholine quand on stimule les fibres préganglionnaires montrerait justement que cette production est indépendante de l'excitation des neurones ganglionnaires, mais doit avoir un autre rôle. Ici nos résultats se rapprochent de ceux de LORENTE DE NO.

3° Enfin nous avons donné une explication entière du fait principal sur lequel était basée la conception du siège postganglionnaire des actions pharmacodynamiques, la persistance de ces actions ou d'une partie d'entre elles, après énervation du ganglion, section et dégénérescence des fibres préganglionnaires. Le siège est en réalité différent dans les deux cas : alors qu'à l'état normal l'action portait sur les fibres préganglionnaires, ici elle porte sur les neurones ganglionnaires. Ceux-ci ont acquis une grande susceptibilité pharmacologique, en rapport avec l'augmentation considérable de leur chronaxie par énervation. Le ganglion énérvé est comparable au muscle dégénéré. Nous confirmons les résultats de CANNON et ROSENBLUETH en les étendant et en les expliquant.

Dans le cas du muscle strié, mis à part l'action de la solanine et de la strychnine et de quelques autres corps, la plupart des agents bloquaient la transmission neuromusculaire en exerçant

leurs effets sur le muscle : il en était ainsi de l'acétylcholine. Une démonstration même complète comme celle de L. LAPICQUE de la transmission physique au niveau de cette synapse, ne permettait donc pas d'éliminer totalement la possibilité d'un mécanisme chimique, pourvu que celui-ci possède les conditions chronologiques voulues. Ici, au contraire, la possibilité d'une transmission chimique est pratiquement inadmissible d'après nos expériences. En tout cas, l'acétylcholine n'est pas le transmetteur chimique de l'excitation. Tout se passe comme si tous les agents chimiques agissaient par l'intermédiaire des fibres préganglionnaires, sur les neurones ganglionnaires.

Or, nos expériences montrent que ces fibres peuvent agir par transmission physique directe de leur influx nerveux.

* * *

La transmission ganglionnaire, transmission rapide et localisée, est une transmission entre éléments chronologiquement accordés, homochrones, c'est-à-dire de chronaxies voisines. Un degré d'hétérochronisme trop considérable empêche la transmission, le retour à l'homochronisme la rétablit. Donc, comme dans le cas du muscle strié, c'est bien la condition d'efficacité maximale de l'influx en tant que stimulus électrique qui conditionne la transmission. Toutes les théories qui ont été soulevées dans le cas du muscle en faveur de la transmission physique s'appliquent au ganglion qui est un système analogue.

Une seule différence se manifeste entre les deux : l'accord de chronaxie doit être beaucoup plus strict entre le muscle strié et son nerf, éléments normalement isochrones, à même chronaxie, un hétérochronisme du simple au double y supprimant la transmission. Au contraire, pour le ganglion, il faut un hétérochronisme plus considérable, un écart de trois à cinq fois, pour arrêter la transmission. C'est une simple question de degré, sous la dépendance vraisemblable du facteur intensité. L'intensité de l'influx présynaptique, si elle est juste liminaire pour le muscle et beaucoup plus forte pour les neurones ganglionnaires, pourrait être responsable du phénomène. On conçoit que la transmission puisse se faire plus aisément et dans des conditions moins strictes plus voisines de ce qu'elles sont pour la conduction nerveuse entre

deux éléments semblables tels que deux neurones qu'entre un neurone et une fibre musculaire. D'ailleurs à l'état normal, il existe une différence de chronaxie entre les deux neurones, alors qu'il n'en existe pas dans celui du muscle et de son nerf.

Voici, succinctement énoncés, ceux de nos résultats qui établissent l'existence de l'homochronisme entre les neurones et son rôle dans la transmission :

1° Il n'existe, contrairement aux affirmations de BOLSI et VISINTINI, aucun processus de sommation au niveau du ganglion (1). Une excitation unique est efficace, si l'appareil terminal le permet, aussi bien sur les fibres préganglionnaires que sur les fibres postganglionnaires. Le temps de sommation est le même sur les deux sortes de fibres si l'appareil terminal exige une excitation itérative. Ceci est en accord avec le fait démontré qu'à un influx préganglionnaire correspond un influx postganglionnaire.

2° Les valeurs des chronaxies sont plus faibles sur les fibres postganglionnaires, mais elles ne sont pas très différentes de celles des fibres préganglionnaires, n'atteignant jamais une valeur égale à la moitié. Des conditions suffisantes d'isochronisme, un réel homochronisme entre les deux neurones sont donc réalisés à l'état normal.

3° Du point de vue pharmacodynamique, seuls sont à envisager dans le cas du ganglion normal, des agents qui modifient l'excitabilité préganglionnaire, augmentant ou diminuant la chronaxie. Nous n'avons trouvé aucun corps qui agisse électivement sur le neurone ganglionnaire. On est donc dans le cas des curarisants de type strychnine ou solanine agissant sur le nerf moteur, muscle strié. L'action de ces corps est particulièrement difficile à analyser, parce qu'ils peuvent rendre inexcitable la fibre nerveuse elle-même en dehors de toute synapse. Cependant il est possible d'obtenir un blocage plus précoce au niveau de la synapse, avant l'inexcitabilité de la fibre nerveuse. Il en est bien ainsi sur le ganglion : particulièrement une augmentation de chronaxie préganglionnaire bloque la synapse quand la chronaxie dépasse trois à cinq fois sa valeur normale, la chronaxie post-

(1) Dans nos conditions expérimentales.

ganglionnaire n'ayant pas changé, alors que le blocage de la fibre nerveuse elle-même ne se produit suivant un mécanisme que nous avons discuté que pour des variations beaucoup plus grandes de chronaxie.

4° Le blocage de la transmission synaptique précède la dégénérescence des fibres préganglionnaires quand celles-ci ont été sectionnées : cet arrêt de transmission est sous la dépendance, à l'inverse de ce qui se passait précédemment, d'une augmentation de chronaxie de l'élément postganglionnaire : curarisation de type curare sur le muscle strié. C'est quand l'augmentation de chronaxie qui se réalise progressivement après section, a atteint un niveau suffisant, le même que précédemment, qu'apparaît le blocage, alors que la chronaxie préganglionnaire est restée pratiquement constante.

L'arrêt de transmission s'accompagne d'une courte phase où le bloc peut être levé par réitération d'excitation, ce qui est également en faveur d'un bloc par hétérochronisme. Nos résultats confirment et expliquent ceux de BACQ et COPPÉE : persistance d'influx inefficaces dans les fibres préganglionnaires dans les premiers jours après la section.

5° Surtout ce blocage par hétérochronisme dans le ganglion énervé avant dégénérescence préganglionnaire peut être levé par rétablissement de l'isochronisme. C'est ce qui arrive avec tous les diminueurs de chronaxie quels qu'ils soient et non pas seulement avec l'acétylcholine qui agit ici, non de façon spécifique, mais comme diminueur de chronaxie. Le phénomène est possible parce que, sur le ganglion énervé, les fibres postganglionnaires sont plus sensibles que les fibres préganglionnaires.

6° Enfin, au moment même où se produit le blocage, les diminueurs de chronaxie suppriment ou retardent ce blocage. Dans les moments qui le précèdent, les augmentateurs de chronaxie le provoquent temporairement.

Tous ces arguments nous prouvent le rôle de l'isochronisme, donc de l'intermédiaire physique de l'influx dans la transmission ganglionnaire.

Ils suggèrent encore deux remarques :

1° Dans le cas du ganglion comme dans tout système iso-

chrone, les intoxications pharmacologiques, quand elles agissent, provoquent l'arrêt de la transmission, le rétablissement par sommation n'étant possible qu'à des stades limites et fugaces, alors que dans les systèmes franchement hétérochrones, le blocage est tardif et qu'on ne note que des variations du temps de sommation. Dans toutes les recherches sur le système autonome, les variations du temps de sommation concerneront donc bien, comme nous l'avons constaté, les variations d'excitabilité au niveau de l'organe d'aboutissement et non pas des processus ganglionnaires, dont la physiologie et surtout la pharmacologie classiques avaient exagéré l'importance.

2° Il y a une analogie assez poussée entre synapse ganglionnaire et synapse neuromusculaire. Cette analogie déjà décrite est confirmée par nos expériences, spécialement en ce qui concerne le mécanisme de la transmission, et surtout l'action de l'énervation qui est semblable dans les deux cas.

Mais, outre le degré d'isochronisme nécessaire, il y a cependant une autre différence entre les deux, c'est qu'à l'état normal l'élément postganglionnaire a une sensibilité pharmacologique faible, tandis que l'élément musculaire est au contraire plus sensible que le nerf, exception faite du cas de la strychnine et de la solanine. Aussi, la plupart des agents qui bloquent la conduction préganglionnaire sans toucher aux neurones ganglionnaires, ne bloquent la conduction dans le nerf moteur, que longtemps après avoir intoxiqué le muscle lui-même.

* * *

Notre conception de la transmission ganglionnaire est donc conforme dans ses grandes lignes à celle de ECCLES. Comme cet auteur, nous devons nous demander quel est le rôle de l'acétylcholine au niveau du ganglion, puisque la production de ce corps paraît bien démontrée.

Les différentes hypothèses envisagées par ECCLES peuvent jouer un certain rôle. Nous retiendrons plus particulièrement la possibilité de régulation acétylcholinique de l'excitabilité des neurones ganglionnaires. « The secreted acetylcholine may have a secondary excitatory action of importance in raising the excitability of the effector cells... » C'est l'hypothèse que DALE et ses

collaborateurs avaient, nous l'avons vu, soulevée, mais pour la rejeter : première possibilité, écrivent-ils, « that the propagated disturbance in the nerve fibre is directly transmitted to the effector cell, but that the latter cannot accept it for further propagation unless sensitized by the action of the acetylcholine, which appears with its arrival at the nerve ending. Such a hypothesis might be stated in terms of LAPICQUE's well-known conception, by supposing that the action of acetylcholine shortens the chronaxie of the nerve cell, or of the motor end plate of the muscle fibre, so that it is momentarily attuned, so that of the nerve ».

Or, nos résultats s'accordent avec une hypothèse analogue :

1° L'acétylcholine diminue la chronaxie des cellules ganglionnaires éternuées et la ramène transitoirement à la normale.

2° La montée de chronaxie des neurones ganglionnaires consécutive à la dégénérescence est un phénomène lent et progressif, or il correspond rigoureusement à la chute de la teneur en acétylcholine du ganglion (d'après MAC INTOSH).

Nous en concluons que c'est l'acétylcholine du ganglion, dont la permanence est assurée par le fonctionnement des fibres pré-ganglionnaires, qui maintient normalement la chronaxie des neurones ganglionnaires à un niveau bas ; en son absence cette chronaxie s'élève. C'est donc l'acétylcholine qui, de par cette action en quelque sorte tonique, permanente sur les neurones ganglionnaires, les maintient en état d'isochronisme avec les neurones pré-ganglionnaires et assure par conséquent la possibilité de la transmission physique de l'influx.

La forte teneur en acétylcholine du ganglion pourrait même être responsable de la valeur inférieure de la chronaxie des neurones ganglionnaires.

Nous avons un argument complémentaire de cette hypothèse, dans le fait que les fibres postganglionnaires à l'état normal, c'est-à-dire en connexion avec des fibres pré-ganglionnaires fonctionnelles, ont un comportement particulier : en regard de la valeur assez basse de la chronaxie que nous avons trouvée, on a constaté par contre une vitesse de conduction assez faible. L'influx qui parcourt, suivant la règle de LAPICQUE, environ 1 cm. en une chronaxie sur les fibres pré-ganglionnaires n'en parcourt plus que

quelques millimètres par chronaxie sur les fibres postganglionnaires. Or, nous avons vu que le rapport de la vitesse à la chronaxie dans les nerfs, est modifié par les actions électrotoniques, les variations de polarisation. Un nerf anélectrotonisé a une chronaxie diminuée, de même que sa vitesse ; l'influx y parcourt bien moins que 1 cm. en une chronaxie. Ainsi, d'après les chiffres de MONNIER dans la subordination avec diminution de chronaxie, l'influx ne parcourt plus que quelques millimètres en une chronaxie, au lieu de 1 cm. environ à l'état normal.

Nous avons vu que diminution de chronaxie va de pair sur le nerf avec augmentation de potentiel.

Nous émettons donc l'hypothèse que l'acétylcholine du ganglion agit de façon permanente sur les neurones ganglionnaires de façon anélectrotonique, diminuant leur chronaxie et leur vitesse, ce qui assure les conditions électriques, et notamment l'isochronisme, nécessaires à la transmission physique de l'influx.

Ainsi la chronaxie normale des neurones ganglionnaires, leur chronaxie en quelque sorte de constitution (1), serait la chronaxie élevée des neurones éternés. La chronaxie dite normale, en accord avec la chronaxie préganglionnaire serait une chronaxie diminuée de façon permanente par un mécanisme régulateur acétylcholinique.

Nous saisissons alors le rapport frappant entre ce cas et celui des nerfs activateurs de la vie de nutrition. Ceux-ci agissent également sur l'organe en diminuant sa chronaxie ainsi que nous l'avons appelé précédemment, mais cette diminution se réalise au moment de l'excitation par la libération de quanta successifs de médiateur chimique. Entre temps l'organe garde une chronaxie élevée. Au contraire, sur le ganglion, il s'est institué un stock de substance chimique entretenue par les excitations nerveuses, et c'est ce stock qui maintient de façon permanente la chronaxie des neurones ganglionnaires voisine de l'égalité avec celle des neurones préganglionnaires. C'est, en quelque sorte, un

(1) Bien que nous n'ayions pas affaire à un phénomène instantané comme la subordination, né de l'action propre des centres, mais à un phénomène d'origine chimique, les fibres préganglionnaires, n'intervenant que pour assurer la conservation du stock acétylcholinique, on peut utiliser, dans une certaine mesure, le terme de chronaxie de constitution.

perfectionnement de la transmission nerveuse qui assure une commande plus rapide, en rendant possible l'efficacité permanente de l'excitation unique.

Nous ne développerons pas davantage cette hypothèse, à la vérification de laquelle nous consacrerons de nouvelles expériences. Remarquons simplement qu'elle est l'aboutissement logique de nos résultats actuels.

Ajoutons qu'elle expliquerait vraisemblablement la faible sensibilité pharmacologique des fibres postganglionnaires normales, vis-à-vis notamment des augmentateurs de chronaxie, puisque ceux-ci ont, nous l'avons vu, une action opposée à celle de l'anélectrotonus. Seule, la strychnine nous a permis de bloquer la conduction dans ces fibres : c'est un agent qui bloque précisément par diminution de la chronaxie.

Enfin, rien ne s'oppose à ce qu'il en soit de même dans le cas du muscle strié. Ainsi s'expliquerait l'existence de processus acétylcholiniques dans cette transmission également physique.

Le muscle strié serait rendu rapide, isochrone à son nerf, par une régulation chimique permanente. Par dégénérescence, il reviendrait à son état primitif. A l'appui de cette idée, signalons que, d'après L. LAPICQUE, la vitesse de translation de l'onde électrique analogue de l'influx nerveux dans le muscle, est vraisemblablement de 5 m. par seconde. C'est également une vitesse bien plus faible que celle du nerf, et que celle qui correspondrait à la chronaxie.

En résumé, notre conception de la transmission ganglionnaire est la suivante : *transmission physique directe de l'influx rendue possible par une régulation chimique cholinergique permanente de la chronaxie du neurone ganglionnaire.*



CHAPITRE III

Synapse surrénale et synapse ganglionnaire.

Nous avons rejeté les arguments en faveur de la transmission chimique ganglionnaire qui résultaient d'une interprétation analogue des propriétés muscariniques et nicotiniques de l'acétylcholine. Nous avons au contraire poussé l'analogie entre synapses neuromusculaire et ganglionnaire où les transmissions sont analogues.

Il nous reste à envisager un cas spécial : celui de la surrénale. Nous avons rappelé dans la première partie que la médullo-surrénale était embryologiquement un ganglion sympathique. Les cellules chromaffines sont l'analogue des cellules ganglionnaires et elles sont innervées directement par des fibres préganglionnaires. Les recherches de divers auteurs, notamment celles de HERMANN et ses collaborateurs, ont tendu à resserrer cette analogie entre les deux formations. Comme le caractère cholinergique des fibres préganglionnaires surrénales est démontré, ceci est un argument important d'analogie en faveur d'une transmission ganglionnaire cholinergique. D'ailleurs l'action nicotinique de l'acétylcholine comprend, outre son action sur les ganglions, ses effets sur la médullo-surrénale.

Nos expériences nous ayant montré qu'il n'y avait pas de transmission chimique au niveau du ganglion, il s'agissait d'étudier le cas de la surrénale au point de vue des caractères de la transmission.

Les résultats déjà acquis nous permettent de penser que tout se passe différemment dans les deux cas : en effet, si sur le ganglion on n'avait pas de preuves absolument certaines du mode d'action des agents pharmacodynamiques, ici il paraît bien établi que la plupart des adrénalino-sécréteurs, sauf peut-être le potassium, ont une action périphérique sur l'élément glandulaire lui-

même. Tel est le cas pour la nicotine (SGROSSO ; HERMANN, MORIN, JOURDAN et VIAL). S'il en est ainsi, ce ne serait plus une analogie avec le ganglion sympathique en raison de nos résultats sur ce dernier, mais une différence.

D'autre part, si l'embryologie rattache cellules ganglionnaires et cellules chromaffines, du point de vue histophysiologique ces cellules sont considérablement différentes. Physiologiquement, la glande surrénale n'est pas surtout semblable à un ganglion, elle ressemble aux autres glandes. Aussi pensions-nous plutôt à une analogie entre la glande surrénale et la glande salivaire que nous avons étudiée avec A. et B. CHAUCHARD. Les résultats des diverses actions pharmacodynamiques sont en faveur d'une telle conception : l'acétylcholine, la nicotine, l'ion K^+ , l'ion Ca^{++} , certains sympatholytiques, dont le 933 F. (JOURDAN et BARRIER) sont adrénalino-sécréteurs comme ils faisaient sécréter la glande sous-maxillaire. Enfin, alors qu'on ne saurait douter de l'excitabilité des neurones ganglionnaires, l'excitabilité des cellules chromaffines au courant électrique est, comme dans le cas des autres glandes, peu prouvée. Cependant, il semble bien qu'une telle excitabilité existe d'après HERMANN et ses collaborateurs « mais cette excitabilité, écrivent CANNON et ROSENBLUETH, est extrêmement faible, puisque des stimuli assez intenses et prolongés pour léser la glande, provoquent seulement une très minime libération d'adrénaline ».

Nous avons étudié par la méthode chronaximétrique l'excitabilité du système neurosécrétoire splanchnique-surrénale, comme nous avons étudié le système neurosécrétoire de la glande sous-maxillaire.

Nos expériences ont été réalisées sur des Chiens chloralosés. Ici, une difficulté se posait : la détermination du seuil, le tronc du splanchnique provoquant de l'hypertension et par vasoconstriction dans l'aire abdominale et par décharge d'adrénaline.

Mais il est possible de dissocier ces deux effets sans recourir à la méthode d'anastomose surrénal-jugulaire de TOURNADE. En effet, sur un animal intact, la « courbe de pression s'élève en deux bonds après excitation splanchnique, présente deux sommets séparés par une dépression. Par contre, après surrénalectomie, l'hypertension est moindre et ne présente pas cette évolution caractéristique en deux phases ». Ceci résulte de nombreux

travaux cités par TOURNADE dans sa monographie sur les surrénales : ELLIOT, V. ANREP, PEARLMANN et SW. VINCENT. Une figure caractéristique tirée de ELLIOTT se trouve dans le *Traité de Physiologie* de ROGER et BINET (tome VI, p. 458) dans l'article de H. DE WAELE. Les tracés fig. 29 en donnent un exemple : c'est

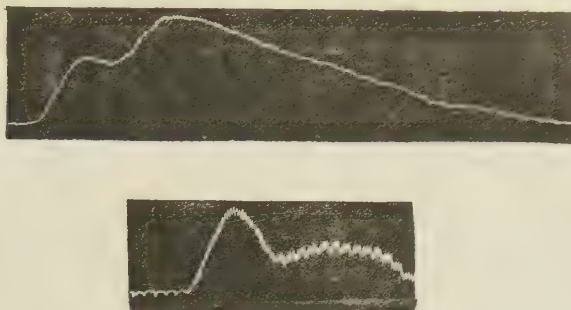


Fig. 29. — Deux aspects de la double réponse hypertensive après stimulation splanchnique sur animal normal. *En haut*, l'adréalinosecrétion l'emporte sur la vasoconstriction. *En bas*, c'est l'inverse.

tantôt l'adréalinosecrétion qui constitue la bosse la plus haute, plus souvent elle est au contraire moins importante que la vasoconstriction.

Le tronc du splanchnique, lié en amont, était chargé sur un excitateur à électrodes impolarisables et on étudiait son excitabilité par la méthode de LAPICQUE, en prenant pour seuil l'apparition de la seconde phase adrénalinique de vasoconstriction sur le graphique d'enregistrement de la pression carotidienne. Disons tout de suite que toutes nos expériences nous ont permis d'observer ce phénomène qui est donc d'ordre général, contrairement à ce qu'avaient affirmé GLEY et QUINQUAUD. Ce qui varie, c'est l'importance relative des deux phases. De plus, il est possible d'obtenir, nous allons le voir, à l'état isolé, soit l'un, soit l'autre des phénomènes, et par des excitations adéquates, et après action pharmacologique. Quand l'adréalinosecrétion est obtenue seule, la montée de pression ne se manifeste qu'après un long temps de latence. Les études antérieures de A. et B. CHAUCHARD seuls ou avec D. T. BARRY, études que nous avons complétées nous-mêmes, nous ont fait connaître l'excitabilité des fibres vasoconstrictrices du nerf splanchnique : ce sont des fibres à fonctionnement itératif, leur chronaxie est d'environ 1 msec., leur temps de sommation de 6 sec. Ce temps de sommation est augmenté par

les vasodilatateurs, notamment l'acétylcholine et l'yohimbine, il est diminué par les vasoconstricteurs : adrénaline et atropine. Tous ces corps agissent essentiellement sur l'organe d'aboutissement, fibres lisses des muscles des parois vasculaires.

Voici, rapidement énoncés, les résultats obtenus sur les fibres adrénalinosécrétrices :

1° Les fibres adrénalinosécrétrices se distinguent aisément des précédentes : le voltage rhéobasique est souvent différent mais de façon non systématique, entre les deux sortes de fibres. Sur-tout la chronaxie de ces fibres (chronaxie de constitution) est beaucoup plus faible (au moins trois fois moindre) que celle des fibres vasoconstrictrices, elle est en moyenne de 0,4 msec., soit un chiffre très faible pour des fibres sympathiques chez le Chien, plus petit que pour les fibres sécrétrices sympathiques de la sous-maxillaire qui sont celles dont la chronaxie est la plus basse. Le chiffre trouvé est analogue aux chronaxies des fibres pré-ganglionnaires du sympathique cervical du Lapin. L'analyse chronaximétrique permet donc de séparer de façon certaine les deux sortes de fibres dans le nerf, fibres adrénalinosécrétrices et fibres vasoconstrictrices sont, étant donné leurs chronaxies, des fibres différentes.

La différence de chronaxie a pour conséquence que, si les voltages rhéobasiques étaient voisins et qu'on ait obtenu en rhéobase simultanément les deux seuils de pression, en chronaxie on a toujours d'abord l'adrénalinosécrétion seule, pour de faibles capacités, tandis qu'on a le seuil de vasoconstriction suivi de l'adrénalinosécrétion pour les capacités élevées correspondant à la chronaxie des fibres vasoconstrictrices. C'est un phénomène comme on en obtient sur tous les nerfs complexes à fibres de chronaxie différente, par exemple sur les nerfs moteurs des appendices des Crustacés.

La figure 30 donne un aperçu de ces résultats : en I, on note une action supraliminaire, en II une action liminaire et de vasoconstriction et d'adrénalinosécrétion (rhéobase), en III chronaxie de l'adrénalinosécrétion, pas de vasoconstriction, en IV chronaxie de la vasoconstriction, en plus adrénalinosécrétion.

Dans quelques cas, les phénomènes sont plus difficiles à observer en raison d'une phase intermédiaire de chute plus ou moins

marquée de la pression qui s'intercale entre les deux montées de pression et dont l'origine n'est pas bien définie et n'est pas en tout cas purement réflexe, puisqu'elle s'obtient encore après section du nerf, ce qui était le cas dans nos expériences.

2° Comme les fibres vasoconstrictrices, les fibres adrénalinosécrétrices ont un fonctionnement itératif, c'est-à-dire qu'on n'obtient de réponse de l'organe d'aboutissement que par des excitations réitérées. Mais le temps de sommation est plus faible pour les fibres adrénalinosécrétrices : 4 sec., que pour les vaso-

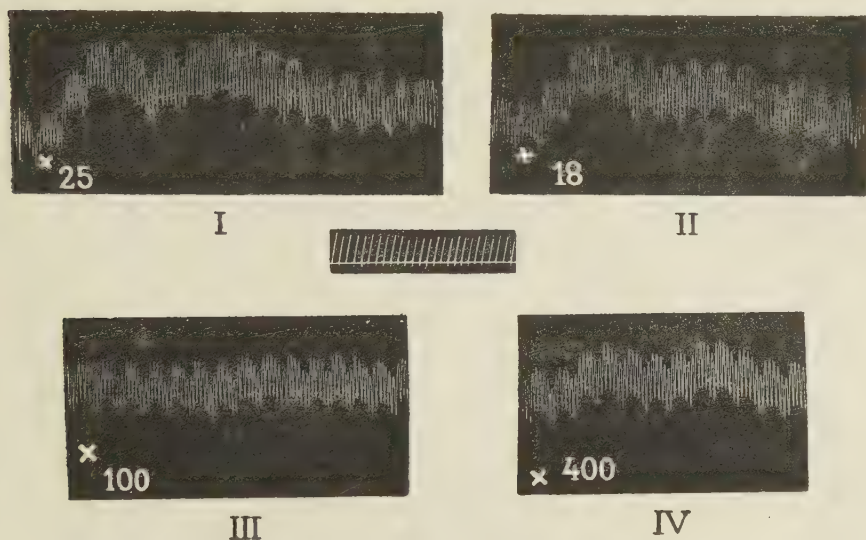


FIG. 30. — Expérience du 30 juin 1938.

I. Réponse vasoconstrictrice et adrénalinosécrétoire pour stimulations de $6\mu F$ sous 25 v. durant 6 sec. (12 par sec). — II. Réponse identique, mais limitaire pour 18 v. — III. Pour la capacité chronaxique de 100 $m\mu F$, et une sommation de 4 sec, on n'a que l'adrénalinosécrétion. — IV. Pour la capacité chronaxique de 400 et un temps de sommation de 6 sec on a d'abord la vasoconstriction.

(Temps en secondes).

constrictrices 6 sec. La jonction entre fibres adrénalinosécrétrices et cellules chromaffines possède donc un mode de transmission analogue à celui des synapses des autres effecteurs de la vie de nutrition : nécessité de plusieurs excitations pour assurer la transmission. Tout se passe comme s'il y avait un hétérochronisme marqué entre nerf et cellules glandulaires.

Les variations du temps de sommation sont ici comme toujours caractéristiques des variations d'excitabilité de l'organe

d'aboutissement. En particulier, chez un Chien où la découverte du splanchnique avait été très difficile, nécessitant une longue dissection et où la surrénale avait été quelque peu malmenée, on a noté un temps de sommation anormal de 8 sec.

Nous avons recherché l'action des quatre principaux types d'agents pharmacodynamiques : parasympathomimétiques (acétylcholine et éserine), sympathomimétiques (adrénaline) parasympatholytiques (atropine), et sympatholytiques (yohimbine).

1° L'acétylcholine et l'éserine, l'adrénaline, l'yohimbine, diminuent le temps de sommation du système adrénalinosécréteur.

2° Au contraire l'atropine augmente considérablement ce temps de sommation. Avec une dose suffisante, le nerf devient presque inexcitable ; il s'agit d'une variation d'excitabilité de l'organe d'aboutissement, car ici comme dans toutes nos recherches la dose d'atropine est insuffisante pour faire varier de façon systématique la chronaxie nerveuse.

Il en est de même avec l'acétylcholine, l'éserine et l'adrénaline qui provoquent seulement une légère diminution de chronaxie nerveuse. Seule l'yohimbine augmente assez notablement la chronaxie des fibres nerveuses pouvant même les rendre inexcitables en agissant uniquement sur elles puisqu'au contraire son action périphérique favorise le nerf.

Nous voyons que seule l'adrénaline exerce une action de même sens sur la vasoconstriction et l'adrénalinosécrétion. Parasympathomimétiques et sympatholytiques diminuent le temps de sommation sur les fibres adrénalinosécrétrices et l'augmentent sur les fibres vasoconstrictrices. L'atropine, elle, a un effet rigoureusement inverse, donc toujours de sens opposé sur les deux sortes de fibres. Ceci est une nouvelle preuve que nous avons bien affaire à deux phénomènes différents.

Voici quelques-uns de nos résultats expérimentaux :

I. — Expérience du 17 juin 1938. Chien de 11 kgr.

	Adrénalinosécrétion			Vasoconstriction		
	VRh (volts)	Cw (m μ F)	θ (sec.)	VRh (volts)	Cw (m μ F)	θ (sec.)
Normal	12	100	4	10	400	6
Injection de 0,12 mgr. d'acétylcholine.						
	11	100	3	8	400	7

II. — Expérience du 30 juin 1938. Chien de 6 kgr.

Normal	18	100	4	18	500	6
	Injection de 2,5 μ g d'adrénaline.					
	16	70	2 5 à 3	15	250	4
Après retour aux chiffres normaux, injection de 1 mgr. de yohimbine.	30	400	2	20	700	4
Après retour aux chiffres normaux, injection de 2 mgr. d'atropine.	30	250	12	30	400	4

(Voir fig. 31 2°, les seuils correspondants à cette dernière action.)

III. — Expérience du 13 juillet 1938. Chien de 6 kgr.

Normal	30	150	4	12	200	6
	Injection de 0,5 mgr. d'ésérine.					
	25	70	2	5	300	8
Après retour aux chiffres normaux, injection de 2 mgr. d'atropine.	Inexcitable 10 min.					
	35	100	10	3	300	4

(Voir fig. 31, 1°, les seuils correspondant à l'action de l'ésérine).

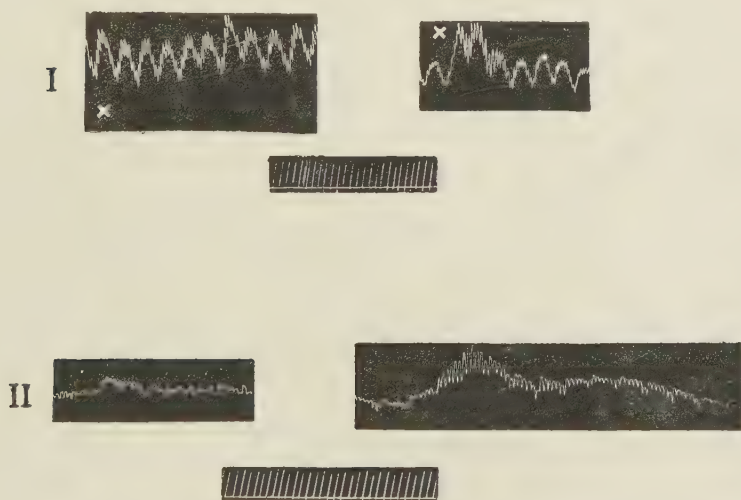


FIG. 31. — I. Action de l'ésérine. Expérience du 12 juillet 1938. *A gauche*, adrénalinosécrétion liminaire sans vasoconstriction pour une sommation de 2 secondes. *A droite*, vasoconstriction liminaire sans adrénalinosécrétion pour une sommation de 8 secondes. Dans les deux cas, stimulation avec la capacité chronaxique pour le double du voltage rhéobasique correspondant aux fibres envisagées.

II. Action de l'atropine. Expérience du 30 juin 1938. *A gauche*, vasoconstriction liminaire sans adrénalinosécrétion pour une sommation de 4 secondes. *A droite*, adrénalinosécrétion apparaissant après la vasoconstriction pour une sommation de 12 secondes. Stimulation avec 6 μ F. Voltage rhéobasique identique pour les deux sortes de fibres.

(Temps en secondes).

Si nous comparons les résultats à ceux obtenus sur la glande sous-maxillaire, nous constatons une concordance parfaite : adrénaline, acétylcholine, yohimbine, de par leur action sur les cellules glandulaires favorisent le nerf sécréteur. Au contraire l'atropine entrave l'action de ce nerf. Les premiers ont une action excitosécrétrice d'origine périphérique, les seconds une action paralysante sur la sécrétion, de même ogirine.

Tout se passe donc au niveau de la surrénale comme pour un système tel que le système neuroeffecteur de la glande salivaire, système itératif cholinergique sans innervation adrénergique antagoniste puisque sur la glande salivaire, le sympathique exerce une action synergique de celle de la corde. Le parallélisme d'action entre yohimbine et acétylcholine, adrénaline et acétylcholine, l'antagonisme entre atropine et acétylcholine joints au fait que les fibres adrénalinosécrétoires sont itératives font donc penser que ces fibres doivent être cholinergiques.

Nos mesures confirment l'hypothèse d'une transmission chimique laquelle s'appuie sur la constatation expérimentale de la libération d'acétylcholine lors de l'excitation de ces fibres.

Nous sommes en accord avec les auteurs précédents, en ce qui concerne l'action adrénalinosécrétrice d'origine périphérique de l'acétylcholine et des sympatholytiques. Mais, pour l'atropine, on admet en général que ce corps facilite l'action adrénalinosécrétrice de l'acétylcholine ; HERMANN et ses collaborateurs ont envisagé la possibilité d'une action excitante de l'atropine sur les cellules chromaffines. On admet d'ailleurs que l'action « nicotinique » de l'acétylcholine sur les surrénales n'est pas supprimée par l'atropine qui n'agit que sur les effets muscariniques.

Par contre l'action inhibitrice de l'atropine que nous démontrons est en accord avec le fait général que l'atropine a des actions toujours antagonistes de celles de l'acétylcholine, et spécialement sur les systèmes cholinergiques. D'ailleurs FELDBERG et MINZ ont constaté, non pas une augmentation de l'adrénalinosécrétion acétylcholinique par l'atropine, mais au contraire une inhibition de ce processus. FELDBERG, MINZ et TSUDZIMURA ont insisté sur cette action inhibitrice de l'atropine, même à faibles doses, sur l'adrénalinosécrétion, et ils en ont conclu que les effets de l'acétylcholine sur la surrénale étaient en partie « muscariniques » puisque c'est la non action paralysante de faibles doses

d'atropine qui différencie d'après DALE, l'action nicotinique de l'action muscarinique.

Enfin Ken KURÉ et ses collaborateurs auraient, d'après HERMANN, constaté que le badigeonnage de la surrénale avec l'acétylcholine ne provoque plus d'hyperadrénalinémie lorsque l'animal a reçu une injection intraveineuse d'atropine.

Nous aboutissons donc à la conclusion que l'adréalinosecrétion est un phénomène tout à fait analogue aux autres sécrétions, notamment la sécrétion salivaire, et que la synapse surrénale est une synapse analogue aux synapses de la vie de nutrition. On est donc fondé à reconnaître un médiateur chimique à ce niveau, et ce médiateur est bien l'acétylcholine.

Mais il ne s'ensuit pas qu'il en soit de même au niveau du ganglion : il existe en effet la même différence entre « synapse surrénale » et synapse ganglionnaire qu'entre synapse neuromusculaire et « synapse de la vie de nutrition ». De même que dans ce dernier cas, le mot synapse ne s'appliquerait que par une extension abusive, puisqu'il n'y a pas contact entre deux éléments, mais terminaison de la fibre nerveuse à distance de plusieurs cellules effectrices, il en est de même pour la surrénale, où il paraît difficile d'admettre une fibre nerveuse par cellule chromaffine.

A la synapse ganglionnaire, deux éléments isochrones sont en présence et il y a possibilité de la transmission physique directe de l'influx.

Les expériences pharmacologiques montrent qu'il n'y a pas place pour une transmission chimique. Au contraire, pour la médullosurrénale, tout se passe comme si les deux éléments n'étaient pas accordés chronologiquement, il n'y a pas transmission physique directe de l'influx, mais régulation de l'activité sécrétoire par une médiation chimique. Les substances pharmacologiques agissent en général sur l'élément d'aboutissement de façon synergique ou antagoniste à celle du médiateur.

Cependant, il existe quelques différences entre sécrétion surrénale et sécrétion salivaire. Tout d'abord, le temps de sommation est moitié moindre pour la surrénale que pour la sous-maxillaire. Tout se passe comme s'il y avait un meilleur accord chronologique ou plutôt un moins grand désaccord entre la surrénale et son nerf sécréteur qu'entre la glande sous-maxillaire et son nerf. Il faut moins de quanta d'intermédiaire chimique pour mettre

en action la surrénale que la sous-maxillaire. On peut dire que cette glande est formée d'éléments plus rapides que ceux de la sous-maxillaire. D'ailleurs ils sont plus sensibles à la stimulation électrique.

Surtout la sous-maxillaire reçoit une double innervation de fibres postganglionnaires sympathiques et parasympathiques, tandis que la médullo-surrénale, en raison de ses origines embryologiques ne reçoit que des fibres préganglionnaires sympathiques.

Alors que toutes les fibres préganglionnaires ou plus largement encore toutes les fibres nées de la moelle (en noir sur la fig. 16) étaient des fibres se terminant dans une synapse bien différenciée où la transmission physique peut s'opérer, seules les fibres préganglionnaires adrénalinosécrétrices se comportent comme des fibres postganglionnaires. C'est pourquoi nous les avons représentées de façon spéciale sur la figure.

Ceci contribue à montrer qu'il n'existe pas une différence fondamentale entre les deux modes de transmission. Les cellules chromaffines sont restées voisines de l'état embryonnaire en évoluant vers la différenciation glandulaire. Elles ont gardé une certaine autonomie et ne sont commandées que par un nerf activateur qui règle leur fonctionnement en agissant sur leur excitabilité de façon intermittente au moment de l'excitation, par l'intermédiaire de quanta de médiateur chimique. Elles sont ainsi comparables aux cellules glandulaires et aux muscles lisses.

Au contraire les neurones ganglionnaires se sont différenciés et sont devenus des éléments rapides permettant la commande directe par l'influx préganglionnaire. Mais nous avons vu que cette différenciation est sous la dépendance vraisemblable d'une régulation acétylcholinique entretenue par l'activité préganglionnaire. Les neurones ganglionnaires séparés chroniquement des neurones préganglionnaires deviennent tout à fait analogues aux cellules chromaffines : ce sont des éléments lents à activité spontanée (GOVAERTS) pharmacologiquement sensibles comme les cellules chromaffines.

La vraie différence entre les deux systèmes, c'est que les cellules chromaffines gardent physiologiquement leurs caractéristiques fonctionnelles et peuvent être dans cet état commandées par les centres nerveux, par l'intermédiaire d'une libération immédiate d'acétylcholine, tandis que les neurones ganglionnaires

sont à l'état normal modifiés en permanence dans leur état fonctionnel, ce qui permet la transmission physique de l'influx. La libération d'acétylcholine est spécialisée dans le maintien d'un stock qui règle de façon permanente l'excitabilité des neurones ganglionnaires ; quand ce stock disparaît, il n'y a plus possibilité de transmission. Nous saisissons ici sur deux fibres histologiquement et embryologiquement identiques, des fibres préganglionnaires sympathiques toutes deux, le passage entre le nerf activateur de la vie de nutrition et le nerf vraiment effecteur de la vie de relation.

Quoi qu'il en soit, nous retiendrons de cette étude :

1^o Que la transmission au niveau de la médullosurrénale est entièrement différente de la transmission ganglionnaire. C'est une transmission itérative avec médiateur chimique.

2^o L'action de la nicotine ou celle de l'acétylcholine sur les cellules chromaffines ne sont pas à comparer aux actions dites « nicotiques » ou « ganglionnaires » puisque celles-ci portent en réalité sur les fibres nerveuses, préganglionnaires elles-mêmes. Ce sont au contraire des actions analogues à celle que les mêmes corps exercent par exemple sur les muscles lisses ou les autres glandes, donc une action de type « muscarinique ». L'adréalinosecrétion nicotinique ou acétylcholinique sont en majeure partie des phénomènes d'ordre périphérique, mais il reste la possibilité d'une intervention des nerfs eux-mêmes qui sont excités également : ceci n'aurait lieu que pour des doses élevées d'acétylcholine, mais aux doses usuelles de nicotine, il y a, et excitation directe de la cellule glandulaire et excitation des fibres nerveuses. Il en doit être ainsi, nous l'avons vu, avec les ions potassium. Ici, en plus de l'action nerveuse reconnue par HERMANN, il doit exister comme dans le cas de la glande sous-maxillaire une action parallèle sur l'élément glandulaire lui-même.



CHAPITRE IV

La localisation des relais ganglionnaires par nicotinisaiton.

La nicotine était pour LANGLEY un poison purement ganglionnaire et la nicotinisaiton d'un ganglion permettait d'y déceler la présence ou l'absence de relai synaptique, suivant que ce procédé entraînait ou non le bloc de la transmission. De nombreuses confrontations entre les résultats obtenus avec cette méthode et ceux que fournit l'étude des dégénérescences après section, ont été de façon très générale toujours des confirmations du bien-fondé de la conception de LANGLEY. La méthode des dégénérescences confirme la localisation des synapses établie à l'aide de la nicotine.

Or, dans notre conception, la nicotine n'agit pas au niveau des synapses, mais de façon identique en tous les points de la fibre préganglionnaire. Il semblerait donc impossible avec un tel agent de localiser l'emplacement d'une synapse. Les auteurs qui, avant nous, ont constaté la possibilité d'un blocage de la conduction dans un nerf en dehors de toute synapse (PI SUNER et RAVENTOS PIJOAN, surtout D. T. BARRY) en ont conclu que la méthode à la nicotine n'avait pas une réelle valeur pour la localisation des relais ganglionnaires. HERMANN et JOURDAN, nous l'avons vu, avaient d'abord rejeté une telle interprétation, ayant obtenu confirmation par la dégénérescence, des relais ganglionnaires que la nicotine leur avait permis de localiser sur la voie vasoconstrictrice rénale dans le tronc du splanchnique. Mais, par la suite, la méthode des dégénérescences leur infirma au contraire l'existence de relais sur la voie adrénalinosécrétrice, où la nicotine en avait révélé. Aussi d'après ces résultats et également d'après les nôtres, HERMANN en vint à douter de la valeur de la méthode à la nicotine. En 1937, à la Réunion de l'Association des Physiologistes à

Paris, il me répondait : « L'erreur que nous avons commise en utilisant la méthode de LANGLEY, me rend méfiant vis-à-vis de la nicotine. Je suis loin de refuser toute valeur aux résultats qu'elle fournit, mais, à mon avis, il est prudent de les vérifier par la technique de dégénérescence, peut-être plus difficile, mais certainement plus sûre. »

J'aurais pu considérer à la suite de ces résultats que la méthode à la nicotine était vraiment dépourvue de valeur, mais il y aurait une coïncidence trop curieuse à ce que dans de nombreux cas, elle ait fourni des renseignements exacts.

Tous les auteurs précédents ont considéré simplement le blocage de la conduction nerveuse, mais nous sommes seul à avoir établi qu'il s'agissait d'une action portant uniquement sur les fibres préganglionnaires. Il résulte de nos travaux que si les fibres préganglionnaires peuvent bien devenir inexcitables sous l'action de la nicotine, sans qu'il y ait de sensibilité spéciale au niveau de la synapse, les fibres postganglionnaires, elles, ne sont pas sensibles, et conservent toujours leur excitabilité. RAVENTOS, au contraire, avait cru, sur la foi d'expériences très difficiles à interpréter, que la sensibilité était égale sur les deux sortes de fibres.

Nous possédons donc encore le moyen de déterminer avec la nicotine l'emplacement d'une synapse : suivant que la fibre sera ou non sensible à la nicotine, c'est qu'elle est préganglionnaire ou postganglionnaire. L'étude d'un nerf de bout en bout permettra de déterminer l'emplacement de la synapse.

En fait, nos expériences n'infirmes pas la possibilité d'utiliser la nicotine pour la recherche des relais ganglionnaires, ils changent simplement l'interprétation des résultats. Quand une fibre devient inexcitable sous l'action de la nicotine, il ne faut pas en conclure, comme on le fait classiquement, qu'il existe en ce point une synapse, mais on peut affirmer que la fibre est en ce point préganglionnaire. Le blocage des voies adrénalinosécrétrices par la nicotine devait s'interpréter de cette façon.

Comment expliquer que LANGLEY n'ait pas reconnu le blocage des fibres préganglionnaires elles-mêmes ? Pour lui, c'est une application inefficace sur les fibres qui bloque la conduction à la synapse. Le blocage plus précoce par hétérochronisme que nous avons constaté ne saurait rendre compte du phénomène, car c'est un cas limite difficile à observer et ce stade est largement dépassé

avec les concentrations utilisées par LANGLEY. Nous pensons que ce sont les conditions expérimentales qui sont à l'origine de cette constatation : pour bloquer un ganglion, on le badigeonne à la nicotine et on l'excite en amont ; dans ces conditions les phénomènes de diffusion du courant doivent intervenir relativement peu. L'expérience révélera un blocage qui est en fait celui des fibres préganglionnaires. Au contraire, quand on agit sur le nerf, en général on n'applique le toxique que sur une faible zone (1 cm. au plus) et on excite au voisinage du point intoxiqué ; le courant stimulant, surtout s'il s'agit des courants intenses fournis par la bobine d'induction peut, ainsi que KATO l'a montré, diffuser très loin (plus de 1 cm.), franchir donc la zone bloquée et il semblera qu'il n'y a pas de blocage. Nous avons nous-même répété cette expérience et avons constaté qu'un blocage du nerf passait inaperçu avec la bobine d'induction, tandis qu'un blocage au niveau du ganglion restait apparent. Seule, une méthode précise d'évaluation de l'excitabilité et l'utilisation de courants limitaires pouvait rendre compte du phénomène.

D'ailleurs LANGLEY lui-même avait reconnu la possibilité d'un blocage, il est vrai, plus tardif, des fibres elles-mêmes : c'est que, dans ces conditions, la disparition de la conductibilité se fait sur une zone plus étendue et la diffusion ne peut jouer que plus difficilement. Depuis LANGLEY, le phénomène n'a pas été vraiment réanalysé, personne n'ayant mis en doute l'interprétation de ce physiologiste ; on s'est contenté d'utiliser la nicotine sur les ganglions comme moyen de blocage. Il était alors impossible de diagnostiquer le siège de l'action. Si PI SUNER et RAVENTOS, D. T. BARRY ont rencontré le blocage des fibres nerveuses, cela tient aux conditions dans lesquelles ils opéraient : emploi de fortes doses (nicotine à 10 %) et injection tronculaire pour les premiers, injection intranerveuse entre deux ligatures pour le second. De telles conditions sont favorables à un blocage étendu de la conduction nerveuse. Dans les expériences de HERMANN et JORDAN, il y avait persistance d'une certaine sécrétion surrénalienne après blocage, sans doute en raison de la diffusion du courant. Notons que les difficultés de ces auteurs sont venues du fait qu'ils voulaient rechercher une localisation synaptique dans un tronc nerveux, alors que d'habitude on n'étudie que les ganglions.

Plus difficile est l'interprétation d'un autre phénomène : le

blocage de la conduction au niveau des ganglions ne semble concerner que celle des fibres préganglionnaires qui y prennent relai ; celles qui passent sans interruption ne paraissent pas bloquées. Il faut sans doute là aussi envisager les possibilités de diffusion du courant : les fibres qui prennent relai se divisent en un fin lacs de fibres secondaires, les fibres directes traversent le ganglion sans se ramifier. Elles constituent donc seules un conducteur propice pour la diffusion du courant excitant.

En conclusion, seule l'interprétation que nous proposons est rigoureusement exacte : le blocage traduit le caractère préganglionnaire d'une fibre. Mais en cas de blocage d'un ganglion, en se plaçant dans des conditions analogues à celles de *LANGLEY*, il y a de fortes chances pour qu'on ait vraiment affaire à une synapse. A cet égard, il convient d'adopter une attitude prudente et de se souvenir avant d'affirmer l'existence d'une synapse inattendue, que la nicotine bloque en réalité les fibres préganglionnaires, et il faudra, comme *HERMANN* l'indique, vérifier par la méthode de dégénérescence.

Quoi qu'il en soit, on voit que les expériences de nicotinisations ne peuvent être légitimement invoquées contre nos résultats.

Il faut en tirer la remarque suivante : c'est qu'avant d'affirmer le maintien ou inversement la disparition de l'excitabilité d'un nerf, il faut d'abord étudier cette excitabilité avec une méthode précise et quantitative comme la méthode chronaximétrique qui permet d'apprécier et l'état local du nerf, et, dans le cas d'un nerf itératif, le retentissement des variations d'excitabilité de l'organe d'aboutissement sur la transmission. Une étude plus détaillée des agents sympatholytiques va nous en montrer un nouvel exemple.



CHAPITRE V

Considérations pharmacologiques.

Du point de vue pharmacologique, notre étude de la transmission ganglionnaire nous a amené à un changement complet dans la conception du siège d'action des agents classiquement reconnus comme excitants et paralysants des ganglions. Il n'y a pas de sensibilité spéciale au niveau du ganglion ; c'est le neurone préganglionnaire dans son ensemble qui est électivement sensible. Ces corps sont donc de vrais excitants puis paralysants du sympathique, à l'inverse des sympathomimétiques, qui agissent de façon prépondérante et presque exclusive sur l'organe d'aboutissement. Cependant ils peuvent eux aussi agir, aux mêmes doses sur l'organe d'aboutissement : la nicotine par exemple, en dehors de son action préganglionnaire, excite, puis paralyse fibres musculaires lisses et striées, cellules glandulaires (y compris surrénales). Mais alors que, de par leur action préganglionnaire, ces divers corps se ressemblaient, ne différant que par la valeur de la première phase d'excitation qui peut manquer, ils possèdent des effets périphériques plus variés et qui peuvent différer d'un organe à l'autre. Il est dès lors difficile d'appeler « nicotiniques » des agents qui ne se ressemblent tout à fait que par leur action paralysante sur les fibres préganglionnaires sympathiques ; il vaudrait mieux désigner cet effet sous le nom d'action sympatholytique qui a le mérite de rappeler qu'il n'y a pas de sensibilité ganglionnaire spéciale. Une telle action sympatholytique ne comprendrait parmi les effets dits « nicotiniques » que ceux qui résultent de la paralysie des fibres sympathiques. L'action sympatholytique ne serait pas seulement l'apanage des sympatholytiques classiques (ergotamine dans sa seconde phase, yohimbine, 933 F.), mais aussi de la nicotine, la spartéine, la caféine, etc... et à plus fortes doses de l'acétylcholine, l'ésérine, l'atropine, etc...

Pour qu'une telle conception soit valable, il faut que le propre

de l'action des sympatholytiques classiques soit précisément cette action paralysante d'origine nerveuse. Or, il résulte de nos travaux qu'il en est bien ainsi ; nous ne nous étendrons pas sur cette question qui nécessiterait un développement assez considérable et une discussion soignée.

On considère aujourd'hui en général comme l'effet le plus caractéristique des sympatholytiques, outre la propriété d'inverser certains des effets de l'adrénaline, leur pouvoir « adrénolytique », le fait que leur action sur l'organe effecteur s'oppose à celle de l'adrénaline, dont les effets seraient plus précocement entravés que ceux de l'excitation sympathique (DE VLEESCHOUVER, BACQ et FRÉDÉRICQ), ce qui montrerait l'intervention d'une transmission physique directe de l'influx (MONNIER et BACQ).

Des expériences nombreuses nous ont montré que si les sympatholytiques modifiaient souvent l'excitabilité de l'organe effecteur dans un sens opposé à celui qu'aurait l'adrénaline, le phénomène n'était pas général :

1° Dans le cas de la glande sous-maxillaire, de la glande surrénale, des systèmes vasodilatateurs (dans le domaine du nerf lingual par exemple), il n'y a pas d'antagonisme entre l'action périphérique de l'adrénaline et celle de l'yohimbine ou du 933 F. Ces corps se comportent alors non comme des adrénolytiques, mais comme des adrénomimétiques.

Ils sont également synergiques de l'acétylcholine et antagonistes de l'atropine. C'est ainsi que les sympatholytiques sont des excitosécréteurs et sur la glande salivaire et, ainsi que JOURDAN et BARRIER l'ont montré, sur la glande médullosurrénale.

Il convient de remarquer que dans tous les cas nommés, on a affaire soit à des systèmes à innervation cholinergique exclusive (surrénale), soit à des systèmes où il n'y a pas un réel antagonisme entre sympathique et parasympathique ; toujours l'adrénaline y exerce les mêmes effets que l'acétylcholine. Il en est ainsi également sur la vasodilatation, car nous avons vérifié à l'aide de la méthode chronaximétrique que l'adrénaline y exerçait comme l'acétylcholine un effet périphérique vasodilatateur, dont l'interprétation est d'ailleurs difficile. Toujours c'est le mécanisme cholinergique qui est ici le mécanisme prépondérant.

2° Si c'est au contraire le mécanisme adrénérgique qui l'em-

porte même sans antagonisme entre acétylcholine et adrénaline, ce qui est le cas pour la rate et la membrane nictitante qui ont une innervation purement sympathique, l'action de l'yohimbine ou du 933 F. est vraiment « adrénolytique ». Alors que l'acétylcholine diminue comme l'adrénaline la chronaxie de la rate, l'yohimbine augmente cette chronaxie. Sur la rate comme sur la membrane nictitante l'yohimbine agit comme l'atropine.

3° Sur les systèmes à double innervation antagoniste sympathique et parasympathique, l'yohimbine agit comme l'acétylcholine, de façon opposée à l'adrénaline et l'atropine. Elle est donc ici aussi « adrénolytique » (Cœur, intestin, vasoconstriction).

L'action des sympatholytiques sur l'organe effecteur est donc, soit de même sens, soit de sens opposé à celle de l'adrénaline, suivant l'organe considéré ; de plus, il y a parallélisme comme le prévoit la théorie de la médiation chimique entre les changements apportés aux effets de l'adrénaline et à ceux du nerf : quand l'adrénaline est favorisée, le nerf sympathique l'est aussi (cas de la glande sous-maxillaire), si elle est entravée (cas habituel), l'action du nerf est également gênée. Les deux processus dépendent de même de la variation d'excitabilité de l'organe effecteur. Il est cependant exact que les effets de l'injection d'adrénaline sont entravés plus précocement que ceux de l'excitation du nerf, mais il ne semble pas qu'il faille y voir une restriction à la théorie de l'intermédiaire chimique ; peut-être faut-il attribuer simplement ce décalage au fait que par la stimulation nerveuse, l'adrénaline est libérée en contact plus intime avec l'organe d'aboutissement (1).

Nos expériences nous ont également permis de tenter une explication de l'inversion des effets vasomoteurs de l'adrénaline par l'yohimbine : adrénaline et yohimbine ont sur l'organe effecteur des effets de même sens, favorisant, sur la vasodilatation et une action antagoniste sur la vasoconstriction. On comprend alors qu'après des doses croissantes d'yohimbine, à l'inverse de ce qui se passe à l'état normal, l'effet vasodilatateur de l'adrénaline l'emporte sur son effet vasoconstricteur, celui-ci étant de plus en

(1) D'après nos expériences, l'action physique du nerf ne semble pas favorisée par les sympatholytiques. Nous ne voulons pas discuter ce point ici.

plus paralysé alors que l'effet vasodilatateur est renforcé. L'injection d'adrénaline qui agit à la fois sur les vasodilatateurs et les vasoconstricteurs provoquera une action inverse : de l'hypotension ; les nerfs vasoconstricteurs sont encore excitables à ce moment, mais avec un temps de sommation très augmenté traduisant une entrave périphérique. Lors de la stimulation nerveuse, l'excitation portant uniquement sur l'élément vasoconstricteur, le phénomène ne sera pas masqué (comme dans le cas d'injection d'adrénaline qui atteint à la fois vasoconstricteurs et vasodilatateurs) par l'effet vasodilatateur.

Nous insisterons ailleurs sur ces résultats qu'il nous fallait mentionner pour montrer que ce qui est général dans l'action sympatholytique, ce sont les variations d'excitabilité des fibres sympathiques elles-mêmes, identiques dans tous les cas. Quand les corps dits sympatholytiques ont sur l'organe effecteur une action sympathomimétique, ils entravent néanmoins l'action du sympathique, en rendant, après une courte phase d'excitation, les fibres préganglionnaires inexcitables. Si cette action sur l'organe effecteur est aussi sympatholytique, le nerf devient inexcitable, et parce que le changement d'excitabilité de l'organe le soustrait à l'action nerveuse, et parce que les fibres nerveuses sont elles-mêmes inexcitables.

Alors que les parasympatholytiques s'opposent aux parasympathomimétiques simplement par le sens inverse de leur action périphérique sans que soit modifiée l'excitabilité des nerfs eux-mêmes, les sympatholytiques peuvent agir à la fois périphériquement sur l'organe d'aboutissement d'une part, leur action étant suivant les cas, ou antagoniste ou synergique de celle du sympathique, et d'autre part sur les nerfs sympathiques eux-mêmes dont ils rendent inexcitables les fibres préganglionnaires. L'injection de doses suffisantes aboutit alors toujours à la suppression du tonus sympathique par section physiologique du nerf.

On pourrait donc réserver le mot d'action sympatholytique à la paralysie nerveuse des fibres sympathiques préganglionnaires, l'étendant à tous les agents qui jouissent de cette propriété, qualifiant l'effet paralysant sur l'organe d'aboutissement vis-à-vis de l'excitation sympathique d'action adrénolytique. Une telle question ne se posait pas pour les sympathomimétiques, les parasympathomimétiques et les parasympatholytiques usuels qui

n'agissent de façon notable normalement que sur l'organe effecteur.

* * *

Sans vouloir nous étendre trop longuement sur des questions de pharmacologie pure, il nous semble important d'insister encore sur un point particulier : lorsqu'on injecte un agent pharmacodynamique quelconque dans l'organisme, les actions qu'il produit sont extrêmement complexes. Le fait est connu, mais on ne saurait trop y insister. Il en est ainsi avec la plupart des corps. On considère en pharmacologie appliquée à la physiologie, une propriété particulière comme attachée à chaque corps : tel vasoconstricteur agit sur les centres, tel autre sur les fibres sympathiques, tel autre sur les terminaisons nerveuses, tel autre sur les muscles eux-mêmes, etc... et on en déduit des expériences ingénieuses pour analyser un phénomène. En réalité il n'y a pas de corps à fonction exclusive, mais il y a des grands types d'action que possèdent à un moindre degré des corps variés et c'est la somme de toute une série d'actions disparates qui donne à chaque corps ses caractéristiques.

Il faut se garder de toute systématisation trop hardie : certains agents ont des effets analogues sur tous les organes, telle la nicotine, d'autres ont une action différente suivant l'organe considéré : l'yohimbine par exemple (1).

Le mieux est donc de n'employer d'actions pharmacodynamiques que dans des cas simples où on est sûr de pouvoir analyser les phénomènes ; surtout il importe de ne pas injecter successivement un grand nombre de corps dans des buts déterminés et exclusifs. Ainsi, quand dans une expérience physiologique, on injecte de la nicotine, « pour bloquer les ganglions », ce corps n'a pas en réalité cette action exclusive, mais modifie complètement les conditions de l'expérience.

Enfin, il faut également se rappeler qu'un même organe peut subir des variations sensibles avec les différents états, physiologiques ou non, par exemple après dégénérescence de ses nerfs.

(1) Sur l'animal normal, il faut en outre tenir compte, et des actions sur les centres nerveux aux différents étages, et des réflexes mis en jeu, notamment des réflexes compensateurs.

Nous insisterons plus particulièrement sur deux cas précis : tout d'abord celui des actions pharmacodynamiques sur l'intestin isolé, ensuite sur le mode d'action de l'ésérine.

1^o P. NOLF a réalisé une partie de ses intéressantes recherches sur le système nerveux gastroentérique, en s'adressant à une anse isolée d'intestin « prélevée à l'oiseau, dont les nerfs extrinsèques de l'intestin ont été au préalable sectionnés et sont dégénérés ». Elles l'ont amené à conclure qu'entre le nerf extrinsèque et le neurone périphérique en connection avec la fibre musculaire, il y avait un neurone intermédiaire (neurone connecteur) ce qui est un schéma plus compliqué que celui de GASKELL-LANGLEY.

Mais pour en arriver là, il s'est adressé notamment à des actions pharmacodynamiques considérées comme classiques : il a utilisé la nicotine comme agent « qui bloque les synapses, mais respecte les jonctions neuromusculaires », l'atropine comme poison des jonctions neuromusculaires. Aussi, comme l'a fait remarquer L. LAPICQUE à la Réunion de Louvain de l'Association des Physiologistes, les expériences devraient être reprises à la lueur de nos connaissances actuelles sur le mode d'action de ces divers toxiques. C'est ce que faisait également remarquer MORIN dans son rapport : « L'interprétation des expériences de nicotisation ayant été récemment remise en cause, il conviendra de confirmer les résultats de cette méthode par d'autres techniques lorsqu'il n'y a pas encore été procédé. »

Dans un système aussi complexe que la paroi intestinale, l'action de la nicotine est multiple, donc très difficile à interpréter : elle n'empoisonne pas seulement les fibres préganglionnaires ce qui est l'action classiquement attribuée au blocage synaptique, mais elle peut aussi bloquer les fibres postganglionnaires, quand leur excitabilité a été modifiée par dégénérescence des fibres préganglionnaires, ce qui est le cas dans plusieurs séries d'expériences de NOLF. Enfin, ce qui a une grosse importance, la nicotine exerce une action sur les fibres musculaires, gastriques et intestinales, les excitant à faible dose et les paralysant à doses plus fortes, effets que nous avons analysés avec J. CHAUCHARD. En présence de blocage de conduction dans l'anse intestinale, il semble donc imprudent d'attribuer ce blocage plutôt à tel ou tel élément, en

s'appuyant uniquement sur des considérations pharmacologiques. C'est ce que j'ai fait remarquer à la Réunion de Louvain.

2° Pour les partisans de la théorie de la médiation chimique à toutes les transmissions, l'ésérine est précisément considérée comme un corps à action rigoureusement spécifique : elle agit en inhibant la cholinestérase et ses effets parasymphomimétiques bien connus sont dus, non à son action propre, mais à la révélation de ceux de l'acétylcholine protégée de sa destruction. Aussi avons-nous vu que l'ésérine est actuellement un corps très utilisé, car une potentialisation des effets d'une stimulation nerveuse par l'ésérine prouverait la nature cholinergique du nerf stimulé. Cependant tout le monde doit reconnaître que l'ésérine possède à hautes doses une action paralysante propre.

ECCLES, nous l'avons dit, considère au contraire que l'ésérine possède par elle-même une action excitante indépendante de tout pouvoir anticholinestérasique.

Or, les mesures d'excitabilité à l'aide de la méthode chronaximétrique corroborent cette manière de voir : l'ésérine agit comme la pilocarpine et il n'y a aucune raison d'admettre que le mécanisme intime du phénomène n'est pas le même : elle diminue par exemple la chronaxie du muscle strié, et en augmente l'imbibition (L. et M. LAPICQUE) de telle manière que ceci ne peut être attribué à une influence de l'acétylcholine musculaire. Dans le cas des fibres sympathiques, elle agit sur les fibres préganglionnaires comme l'acétylcholine, les excitant dans une première phase et ensuite pouvant les paralyser. Sur le ganglion énérvé, elle agit sur les neurones ganglionnaires. Dans ce cas, son action est encore plus intense que sur les fibres préganglionnaires normales, infiniment plus que sur les neurones ganglionnaires du ganglion intact qui sont très peu sensibles ; or cette augmentation de sensibilité coïncide précisément avec une forte diminution de la teneur en acétylcholine.

Nous pensons donc que l'action de l'ésérine résulte en grande partie du fait qu'elle possède sur les divers éléments une action propre de même sens que celle de l'acétylcholine. Elle favorisera donc les effets de cette dernière. Dans un système cholinergique de la vie de nutrition, les effets de l'excitation nerveuse seront renforcés par l'ésérine qui possède périphériquement une action

synergique de celle de l'intermédiaire chimique, qui modifie dans le même sens l'excitabilité ; ils seront entravés par l'atropine qui est au contraire antagoniste de l'intermédiaire chimique, modifie l'excitabilité en sens opposé.

Bien entendu, nous ne nions pas que parallèlement une partie des pouvoirs de l'ésérine soient dus à son action anticholinestérasique. Mais même dans le cas de l'action de l'ésérine sur le muscle de Sangsue, E. CORTEGGIANI a pu conclure que « s'il convient d'attribuer à l'ésérine dans le mécanisme de la sensibilisation vis-à-vis de l'acétylcholine une part à l'inhibition de la cholinestérase, il y a lieu d'affirmer que l'ésérine est douée, d'une manière générale, d'une action sensibilisante propre sur le muscle de sangsue ». Nous avons d'ailleurs rappelé précédemment qu'il n'y avait pas toujours parallélisme entre le pouvoir anticholinestérasique et la sensibilisation par l'ésérine, ce qui enlève à ce corps beaucoup de l'importance qu'on lui a attribuée.

En ce qui concerne le ganglion, l'ésérine comme l'acétylcholine étant un excitant (à faibles doses) des fibres nerveuses préganglionnaires, il n'est pas étonnant qu'on ait pu croire à une potentialisation de la réponse nerveuse par l'ésérine. C'est l'interprétation qu'en a donnée ECCLES qui paraît exacte.

C'est sans doute en raison de cette action préganglionnaire de l'ésérine que les effets de ce corps ont été beaucoup plus difficiles à interpréter que par exemple sur le muscle strié, car ici les actions sont localisées au delà de la synapse sur l'organe d'aboutissement, comme dans les cas prévus par la théorie humorale. Mais dans ce cas aussi, il ne s'agit pas d'une potentialisation des effets du nerf volontaire, preuve de l'existence d'un médiateur chimique acétylcholinique : en effet cette même action excitante de l'ésérine sur le muscle aboutit par baisse excessive de la chronaxie non pas à faciliter l'action nerveuse, mais à la supprimer par un hétérochronisme curarisant.

On voit donc qu'en définitive ici encore les résultats fournis par l'utilisation d'agents pharmacologiques, quand on les envisage de façon trop exclusive, peuvent conduire à des interprétations de valeur incertaine.



CONCLUSIONS

L'analyse chronaximétrique de la transmission ganglionnaire, c'est-à-dire l'étude quantitative précise de l'excitabilité des neurones préganglionnaires et ganglionnaires sur le ganglion intact et dans les jours qui suivent la section des fibres préganglionnaires, soit dans les conditions physiologiques, soit après action d'agents pharmacodynamiques classiquement reconnus comme poisons ganglionnaires, nous a amené à un certain nombre de constatations expérimentales susceptibles d'éclairer davantage le problème du mécanisme de la transmission ganglionnaire, qui est, comme nous l'avons indiqué dans la première partie, actuellement l'objet de vives discussions. Nous avons été amené à préciser la généralité de certains de nos résultats, en nous adressant à diverses fibres nerveuses et à d'autres types de transmission, particulièrement la transmission nerf volontaire-muscle strié, qui est la plus comparable à la transmission ganglionnaire, mais en diffère cependant à certains points de vue.

La troisième partie de notre travail ayant été plus spécialement consacrée à la discussion, nous indiquerons seulement ici les faits principaux auxquels nous sommes arrivé et leurs conséquences.

1° Il n'est pas nécessaire de sommer les excitations au niveau du ganglion : la synapse ganglionnaire fonctionne pour une excitation unique comme la synapse neuromusculaire. Les fibres préganglionnaires (neurone préganglionnaire) ont une chronaxie voisine de celle des fibres postganglionnaires (neurones ganglionnaires). Cependant, celles-ci ont toujours une chronaxie plus faible. La transmission ganglionnaire rentre dans le groupe des transmissions, où il y a accord chronologique entre les deux éléments, mais cet accord n'est pas aussi rigoureux que pour la transmission neuromusculaire : il y a non isochronisme, mais « homochronisme ».

2° La valeur de la chronaxie des fibres préganglionnaires parasympathiques permet de les classer entre les fibres nerveuses volontaires, dont la chronaxie est plus faible et les fibres préganglionnaires sympathiques, dont la chronaxie est plus élevée. Seules, les fibres parasympathiques vasodilatatrices et intestino-excitatrices ont une chronaxie voisine de celle des fibres sympathiques correspondantes.

3° La nicotine, contrairement à l'opinion classique, n'agit pas électivement au niveau des ganglions. Le neurone préganglionnaire est dans son ensemble sensible au poison, le neurone ganglionnaire étant, pour ainsi dire, insensible. La nicotine excite d'abord (diminution de chronaxie), puis paralyse (augmentation de chronaxie et blocage), les fibres préganglionnaires en n'importe quel point de leur trajet.

4° D'autres agents exercent également une action élective sur les fibres préganglionnaires qu'elles peuvent rendre inexcitables, alors que leur action sur les fibres postganglionnaires est beaucoup plus faible : spartéine, agents sympatholytiques, caféine, éserine, atropine, acétylcholine. C'est là le mécanisme général d'action des poisons dits « ganglionnaires » ou « nicotiniques ». Nous insistons également sur la généralité de ce mode d'action pour tous les sympatholytiques.

5° Au contraire, d'autres corps exercent sensiblement leurs effets de même sur fibres pré et postganglionnaires : ion K^+ et Ca^{++} , décalcifiants, adrénaline.

6° Toutes les fibres nerveuses nées de la moelle (fibres préganglionnaires sympathiques et parasympathiques et fibres volontaires) sont sensibles à la nicotine, leur sensibilité étant d'autant plus grande que leur chronaxie est également plus grande. Il en est de même des fibres nerveuses des appendices locomoteurs des Crustacés.

7° Le blocage de la conduction dans les nerfs est sous la dépendance d'une variation excessive de la chronaxie. Il existe deux types d'agents rigoureusement antagonistes : ceux qui bloquent en augmentant la chronaxie (type spartéine) et ceux qui bloquent en diminuant la chronaxie (type strychnine). L'application de ces deux types de corps en deux points adjacents du nerf permet la

réalisation d'un hétérochronisme paralysant. Nous avons discuté la signification de ces processus (chap. V, 2^e partie et chap. I, 3^e partie). Ceci se rencontre, non seulement sur les fibres préganglionnaires autonomes, mais sur les fibres nerveuses motrices volontaires, sur les fibres nerveuses des appendices locomoteurs des Crustacés, etc.

8° Il y a antagonisme entre les agents spartéiniques et l'anélectrotonus, les agents strychniques et le catélectrotonus.

9° Quand l'élément postsynaptique (cellule ganglionnaire ou fibre musculaire striée) est insensible à l'agent pharmacologique utilisé (tout au moins aux doses considérées), il est possible de mettre en évidence un blocage précoce de la transmission synaptique sous l'influence de l'hétérochronisme développé entre les deux éléments, précédant le blocage de la conduction nerveuse elle-même.

En ce qui concerne la transmission ganglionnaire, cette constatation nous donne une première preuve qu'un certain accord chronologique est nécessaire entre les deux éléments pour que la transmission synaptique soit possible. Mais cet accord doit être ici bien moins rigoureux qu'à la synapse neuromusculaire : il existe une marge assez considérable d'hétérochronisme non curarisant.

D'autre part, du point de vue de la transmission neuromusculaire, nous voyons que les corps qui, comme la strychnine ou la solanine, agissent uniquement sur le nerf, ont vraiment une action curarisante, bloquent la transmission par l'hétérochronisme qu'ils provoquent, avant de supprimer la conduction nerveuse. Ceci confirme que la strychnine est bien le type des curarisants par diminution de la chronaxie nerveuse (L. et M. LAPICQUE), et établit l'existence d'un quatrième groupe de curarisants (augmentateurs de la chronaxie nerveuse), qui, postulée théoriquement, n'avait pas encore pu être établie expérimentalement ; la solanine en est le type.

10° Dans les jours qui suivent la section des fibres préganglionnaires, il y a montée progressive de la chronaxie des neurones ganglionnaires.

11° Les neurones ganglionnaires, après dégénérescence prégan-

glionnaire ont donc une chronaxie beaucoup plus élevée que normalement ; il en résulte l'apparition d'une grande sensibilité pharmacologique. Le siège d'action des substances est différent sur le ganglion normal et le ganglion énérvé.

12° Avant que les fibres préganglionnaires soient inaptes à fonctionner, il y a blocage de la transmission synaptique, dès que l'hétérochronisme causé par l'augmentation de chronaxie des neurones ganglionnaires est suffisant. La marge d'hétérochronisme non curarisant est la même que pour les blocages pharmacologiques.

Si alors, et tant que les fibres préganglionnaires ne sont pas dégénérées, on diminue, par action pharmacologique quelconque, la chronaxie des neurones ganglionnaires, la ramenant vers la normale, c'est-à-dire un degré d'homochronisme suffisant, on peut provoquer le rétablissement de la transmission.

Des phénomènes analogues se produisent dans le cas du muscle strié dès les premiers jours qui suivent la section du nerf moteur : ici aussi le blocage précoce de la transmission est la conséquence de l'hétérochronisme et non pas comme on l'avait supposé d'une atteinte plus précoce des terminaisons nerveuses, puisque également la transmission peut être rétablie, en ramenant la chronaxie du muscle au voisinage de celle de son nerf, la marge d'hétérochronisme étant, comme toujours dans ce cas, très faible.

* * *

Nous en avons conclu (en raison : 1° du mode d'action sur les fibres préganglionnaires elles-mêmes des divers agents et notamment de l'acétylcholine ; 2° de la nécessité d'un certain accord chronologique entre les deux neurones pour assurer la transmission, accord qui, bien que s'exprimant non par un isochronisme rigoureux, mais par des relations moins strictes d'homochronisme, n'en joue pas moins un rôle fondamental) que la transmission ganglionnaire devait consister en une transmission physique directe de l'influx d'un élément à l'autre comme l'admet ECCLES, et non pas en une transmission chimique par l'intermédiaire de l'acétylcholine.

Mais nous ne nions pas qu'un rôle soit possible pour l'acétylcholine dont la production au niveau du ganglion est démontrée :

en raison du parallélisme entre chute de la teneur en acétylcholine (MAC INTOSH), et la montée de la chronaxie après section préganglionnaire, et également à cause de certaines particularités fonctionnelles des neurones ganglionnaires, nous pensons que la transmission physique est précisément rendue possible par une régulation chimique cholinergique de la chronaxie du neurone ganglionnaire qui serait ainsi maintenue de façon permanente au voisinage de celle du neurone préganglionnaire. Cette influence quasi tonique de l'acétylcholine que nous envisageons est à rapprocher de certaines hypothèses émises par DALE et par ECCLES (voir 3^e partie, chap. 2).

Nous avons envisagé également quelques problèmes complémentaires :

1^o La transmission au niveau de la médullosurrénale, bien que s'effectuant entre une fibre préganglionnaire et des cellules embryologiquement sœurs des cellules ganglionnaires, est une transmission itérative cholinergique analogue aux transmissions périphériques du domaine de la vie de nutrition et, plus spécialement, en raison du sens des actions pharmacologiques, de la transmission entre corde du tympan et glande sous-maxillaire. Elle n'est donc pas comparable à la transmission ganglionnaire. Ce sont seulement les cellules ganglionnaires dégénérées qui reprennent des propriétés plus voisines de celles des cellules médullosurrénales. On saisit en quelque sorte ici le passage entre la régulation intermittente de l'excitabilité de l'effecteur réalisée par des quanta d'acétylcholine au moment de la commande nerveuse (surrénale) et la spécialisation de cette régulation qui, devenue permanente, assure la possibilité d'une commande rapide par transmission physique directe de l'influx (ganglion).

2^o A la lueur de nos résultats, il y a lieu de se montrer prudent dans l'interprétation des expériences de nicotisation pour la recherche d'un relais synaptique. Mais cependant la méthode garde une réelle valeur : en présence d'un blocage de conduction par la nicotine, il y a lieu d'affirmer, non la présence obligatoire d'une synapse, mais la présence certaine d'une fibre préganglionnaire. Nous avons recherché la cause de l'interprétation classique de LANGLEY, et avons pu nous rendre compte dans une certaine mesure de la raison pour laquelle on avait pu cependant

obtenir avec la nicotine une localisation en général exacte des synapses.

3° Nous avons indiqué, d'un point de vue plus purement pharmacologique, que le propre de l'action des agents sympatholytiques résidait précisément, non dans leur action sur les effecteurs périphériques qui est variable, mais dans le blocage des fibres sympathiques elles-mêmes. A ce point de vue, la nicotine et les corps analogues sont donc vraiment des sympatholytiques.

Enfin, nous avons terminé en attirant l'attention sur la multiplicité des actions pharmacologiques produites par un même agent, et en recommandant une grande prudence dans l'interprétation des actions pharmacodynamiques en Physiologie. En particulier, l'ésérine, en dehors de son action anticholinestérasiqne, possède une action excitante propre certaine qui est responsable d'un grand nombre de ses propriétés et lui enlève une partie de l'importance qu'on a voulu lui accorder pour la démonstration du mécanisme chimique de la transmission.



BIBLIOGRAPHIE

1^o PUBLICATIONS PRÉLIMINAIRES

- a) A. B. et Paul CHAUCHARD. — Action de la nicotine sur les fibres nerveuses sympathiques préganglionnaires et postganglionnaires. *C. R. Ac. Sc.*, **201**, 293, 1935.
- b) A. B. et Paul CHAUCHARD. — Variations de l'excitabilité de la glande sous-maxillaire et de ses nerfs sécréteurs sous l'influence de la nicotine. *C. R. Soc. Biol.*, **119**, 1308, 1935.
- c) A. B. et Paul CHAUCHARD. — Modifications de l'excitabilité de diverses fibres nerveuses par la nicotine. *Ibid.*, **211**, 645, 1936.
- d) A. B. et Paul CHAUCHARD. — Les variations de l'excitabilité des fibres sympathiques prégg. et postgg. sous l'effet des agents sympatholytiques. *Ibid.*, **123**, 481, 1936.
- e) A. B. et Paul CHAUCHARD. — Action de la nicotine sur les diverses fibres nerveuses. *Journ. of Physiol. U. S. S. R.*, **22**, 561, 1937.
- f) Paul CHAUCHARD. — Contribution à l'étude du mode d'action de la nicotine : une nouvelle interprétation du phénomène de Langley. *C. R. Soc. Biol.*, **124**, 1290, 1937.
- g) Paul CHAUCHARD. — Sur la valeur de la méthode de Langley pour l'étude des relais ganglionnaires. *11^e Réunion Assoc. des Physiol.* Paris, 1937.
- h) A. B. et Paul CHAUCHARD. — Influence des agents sympatholytiques sur l'excitabilité. *Ann. de Physiol.*, **13**, 981, 1937.
- i) Paul CHAUCHARD. — Action de l'ion calcium sur l'excitabilité dans le domaine du système nerveux autonome. *C. R. Soc. Biol.*, **125**, 1024, 1937.
- j) Paul CHAUCHARD. — Etude comparative des modifications apportées à l'excitabilité de divers appareils neuromoteurs de l'Ecrevisse par la nicotine. *C. R. Soc. Biol.*, **126**, 647, 1937.
- k) A. B. et Paul CHAUCHARD. — Recherches sur les appareils itératifs. Analyse du fonctionnement neurosécrétoire de la glande sous-maxillaire. Première et deuxième parties. *Arch. Int. Pharmac. et Th.*, vol. **57**, pp. 241 et 283, 1937.
- l) Paul CHAUCHARD. — Influence des agents sympatholytiques sur l'excitabilité de l'appareil neuromoteur de la membrane nictitante du chat. *C. R. Soc. Biol.*, **126**, 844, 1937.
- m) Paul CHAUCHARD. — *12^e Réunion Assoc. des Physiol.* Louvain. Discussion rapport : Intestin, 1938.
- n) Paul CHAUCHARD. — Variations d'excitabilité et de sensibilité pharmacologique des fibres postganglionnaires sympathiques après section des fibres préganglionnaires. *C. R. Soc. Biol.*, **128**, 864, 1938.
- o) Paul CHAUCHARD. — Variations d'excitabilité et blocage de la conduction

dans les nerfs. *Communic. au 16^e Congrès intern. de Physiol.* Zurich, 1938.

- p) Paul CHAUCHARD. — A propos de la transmission ganglionnaire. *Ibid.*
 q) Paul CHAUCHARD. — Quelques idées nouvelles sur le mode d'action de la nicotine. *La Médecine*, septembre 1938.
 r) Paul CHAUCHARD. — Mécanisme du blocage précoce de la transmission synaptique. *C. R. Soc. Biol.*, 7 janvier 1939.

2^o REVUES GÉNÉRALES

- BACQ (Z. M.). — *Ergebn. d. Physiol.*, **37**, 82, 1935.
 — *Rapport au 16^e Congrès intern. de Physiol.* Zurich, 1938.
 BOURGUIGNON (G.). — La chronaxie chez l'Homme. Masson, 1923.
 — Titres et travaux. Paris, 1931.
 BROWN (G. L.). — *Physiol. Rev.*, **17**, 485, 1937.
 — *Rapport au 16^e Congrès intern. de Physiol.* Zurich, 1938.
 CHAUCHARD (A.). — L'évolution de la notion de chronaxie. *Psych. en Neurol. Bladen*, n^o 3, 1937.
 ECCLES. — *Ergebn. d. Physiol.*, **38**, 339, 1936.
 — *Physiol. Rev.*, **17**, 538, 1937.
 FRANCK (Fr.). — Dict. encycl. Dechambre, **14**, pp. 1-153, Paris, 1884.
 GADDUM. — *Gefasserweiternde Stoffe der Gewebe*. Leipzig, G. Thieme, 1936.
 GARRELON, SANTENOISE, MERKLEN et VIDACOVITCH. — *Traité de Physiol. Roger-Binet*, X, 638-981. Paris, 1935.
 GASKELL. — *The involuntary nervous system*. London, 1916.
 KATO (G.). — *Theory of decrementles conduction in narcotised region of nerve*. Nankodo. Tokyo, 1924.
 — Further studies on decrementles conduction. *Id.*, 1926.
 LANGLEY. — *Schaefer's Textbook of Physiol.*, 2, 616, 1900.
 — *Le système nerveux autonome* (trad. Tiffeneau). Paris, 1923.
 LAPICQUE (L.). — *L'excitabilité en fonction du temps*. Les Presses Universitaires. Paris, 1926.
 — Excitants et paralysants dans le domaine du système nerveux autonome. *Ann. Physiol.*, **10**, 555, 1934.
 — *L'excitabilité itérative*, 1^{re} partie. Hermann, Paris, 1936.
 — *Cours de Sorbonne rédigés par Paul Chauchard, Tournier et Constans*. Paris, 1935 et 1936.
 — *La chronaxie et ses applications physiologiques*. Hermann, Paris, 1938.
 MOLLARET (P.). — *La subordination*. Thèse de Sciences. Paris, 1936.
 MONNIER (A. M.). — *L'excitation électrique des tissus*. Hermann, Paris, 1934.
 — *Cold Spring Harbor Symp.*, **4**, 111, 1936.
 RÉGNIER et QUEVAUVILLER. — *Anesthésie et Analgésie*, **4**, 111, 1938.
 RIJLANT. — *Rapport 11^e Réunion Assoc. des Physiol.* Paris, 1937.
 SOULA (C.). — *Le siècle médical*, mai-juin 1936.

3° PUBLICATIONS CITÉES DANS LA PREMIÈRE PARTIE :

- ABUREL et CHAUCHARD (A. et B.). — *C. R. Soc. Biol.*, **106**, 1218, 1931 et *ibid.*, 107, 1267, 1931.
- ANDERSON. — *J. Physiol.*, **33**, 156, 414, 1905.
- AUGER et FESSARD. — *C. R. Soc. Biol.*, **118**, 1059, 1935.
- BACQ (Z. M.). — *Arch. Int. Pharmac. et Th.*, **52**, 471, 1936.
- BACQ et BROWN (G. L.). — *J. Physiol.*, **89**, 45, 1937.
- BACQ et COPPÉE. — *J. Physiol.*, **92**, 17 P, 1938 et *Arch. Int. Physiol.*, **47** 312, 1938.
- BACQ et FREDERICQ (H.). — *Arch. Int. Physiol.*, **40**, 454, 1935.
- BARGETON. — *Amer. J. physiol.*, **121**, 261, 1938.
- BARKER et HIMWICH. — *Amer. J. Physiol.*, **123**, 6, 1938.
- BARRON et MATHEWS. — *J. Physiol.*, **84**, 9 P, 1935.
- BARRY (D. T.). — *C. R. Soc. Biol.*, **120**, 294 et 1065, 1935.
- BIDDER et VOLKMANN. — Die Selbständigkeit d. symp. Nervensystems. Zurich, 1842.
- BISHOP. — *J. Cell. comp. Physiol.*, **8**, 465, 1935.
- BISHOP et HEINBECKER. — *Amer. J. Physiol.*, **100**, 519, 1932.
- BRONK et LARRABEE. — *Amer. J. physiol.*, **119**, 279, 1937.
- BRONK, LARRABEE et BRINK. — *Communic. au 16^e Congrès Intern. de Physiologie*. Zurich, 1938.
- BRONK, PUMPHREY et HERVEY. — *Amer. J. Physiol.*, **113**, 17, 1935.
- BRONK, TOWER, SOLANDT et LARRABEE. — *Amer. J. Physiol.*, **122**, 1, 1938.
- BROWN (G. L.). — *J. Physiol.*, **81**, 228, 1934.
- BROWN et FELDBERG. — *J. Physiol.*, **86**, 10 P, 1935.
- *Ibid.*, **86**, 290, 1936 a.
- *Ibid.*, **88**, 265, 1936 b.
- BRUCKE (F. Th.). — *J. Physiol.*, **89**, 429, 1937.
- *Ibid.*, **91**, 375, 1938.
- CANNON. — *Amer. J. Psychol.*, **25**, 257, 1914.
- CANNON et ROSENBLUETH. — *Amér. J. Physiol.*, **116**, 408, 1936.
- *Ibid.*, **119**, 221, 1937.
- CASTRO (de). — *Cytol. and. cell. Pathol. of Nerv. syst.*, **1**, 317. New-York, 1932.
- CHANG et GADDUM. — *J. Physiol.*, **79**, 255, 1933.
- CORTEGGIANI (E.). — *C. R. Soc. Biol.*, **125**, 949, 1937.
- Thèse de Sciences. Paris, 1938.
- COWAN. — *Proc. Roy. Soc. B.*, **115**, 216, 1934.
- *J. Physiol.*, **93**, 215, 1938.
- DALE. — *J. Pharmac.*, **6**, 147, 1914.
- *J. Physiol.*, **80**, 10 P., 1933.
- Sammlung der Nothnagel Stiftung, Heft 4, 1935, et *Proc. Roy. Soc. Med.*, **28**, 15, 1935.
- DALE et FELDBERG. — *J. Physiol.*, **80**, 16 P, 1933, **81**, 39 P., 1934.
- DALE, FELDBERG et VOGT. — *J. Physiol.*, **86**, 353, 1936.
- ECCLES. — *J. Physiol.*, **80**, 23 P., 1933 et **84**, 50 P., 1935 a.
- *Ibid.*, **85**, pp. 179, 207 et 464, 1935 b.
- *Ibid.*, **87**, 81 P., 1936.

- *Ibid.*, **88**, 1, 1937 a.
— *Ibid.*, **89**, 41 P., 1937 b.
— *Ibid.*, **91**, 1, 1937 c.
- ECCELES et MAGLADERY. — *J. Physiol.*, **86**, 57 P., 1936.
- ERLANGER et GASSER. — Electric signs. of nerv. activ. Philadelphia, 1937.
- FELDBERG et GADDUM. — *J. Physiol.*, **81**, 305, 1934.
- FELDBERG et MINZ. — *Pflüg. Arch.*, **233**, 657, 1933.
- FELDBERG, MINZ et TSUDZIMURA. — *J. Physiol.*, **81**, 286, 1934.
- FELDBERG et VARTIAINEN. — *J. Physiol.*, **83**, 103, 1934.
- FENG et SHEN. — *Chinese J. Physiol.*, **11**, 51, 1937.
- FISCHER (M. H.) et LÖWENBACH. — *Pflüg. Arch.*, **233**, 722, 1933.
- FLEISCH, SIBUL et KÄELIN. — *Arch. Int. Physiol.*, **44**, 24, 1936.
- FREDERICQ (H.) et DESCAMPS. — *C. R. Soc. Biol.*, **85**, 13, 1921.
- FREDERICQ (H.) et MÉLON (L.). — *C. R. Soc. Biol.*, **86**, 506, 1922.
- GASSER. — *Amer. J. Physiol.*, **111**, 35, 1935.
- GELFAN et GÉRARD. — *Amer. J. Physiol.*, **95**, 412, 1930.
- GLICK. — *J. of gener. Physiol.*, **21**, 431, 1938.
- GOVAERTS (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, **119**, 1181, 1935.
- *Ibid.*, **121**, 854, 1936.
- GRAHAM. — *Amer. J. Physiol.*, **110**, 225, 1934.
- HAMPEL. — *Amer. J. Physiol.*, **111**, 611, 1934.
- HENDERSON et ROEPKE. — *J. Pharmac.*, **51**, 97, 1934.
- HERMANN (H.). — *Biologie médicale*, **26**, 252, 1936.
- *La Médecine*, p. 705, 1938.
- HUGHES et GASSER. — *Amer. J. Physiol.*, **108**, 307, 1934.
- INGERSOLL. — *Amér. J. Physiol.*, **117**, 514, 1936.
- JUSTIN-BESANÇON et KOHLER (D.). — *C. R. Soc. Biol.*, **124**, 912, 1937.
- KAHANE et LÉVY (J.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **19**, 777, 1937.
- KAHLSON et UYNAS. — *Skand. Arch. f. Physiol.*, **72**, 215, 1935.
- KIBJAKOW. — *Pflüg. Arch.*, **232**, 432, 1933.
- KNOEFEL et DAVIS. — *Amer. J. Physiol.*, **104**, 81, 1933.
- KOHLER (D.) et LÉVY (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, **126**, 405, 1937.
- LAIGNEL-LAVASTINE. — *Physiol. du sympathique*. Paris, 1924.
- LANARI et ORIAS. — *C. R. Soc. Biol.*, **118**, 586, 1935.
- LANGLEY. — *J. Physiol.*, **25**, pp. 364-398, 1900.
- *J. Physiol.*, **27**, 225, 1901.
- *J. Physiol.*, **33**, 374, 1905.
- LANGLEY et DICKINSON. — *Proc. Roy. Soc.*, **46**, 423, 1889.
- LAPICQUE (L.). — *C. R. Soc. Biol.*, **122**, 990, 1936.
- LARRABEE et BRONK. — *Amer. J. Physiol.*, **123**, 126, 1938.
- LYDD. — *J. Physiol.*, **91**, 296, 1937.
- *Ibid.*, **93**, 86, 1938 a.
- *Amer. J. Physiol.*, **123**, 129, 1938 b.
- *Communic. au 16^e Congrès Int. de Physiol.* Zürich, 1938 c.
- LOEWI et HELLAUER. — *J. Physiol.*, **93**, 34 P., 1938.
- LORENTE DE NÓ. — *Amer. J. Physiol.*, **121**, 331, 1938.
- MAC INTOSH. — *J. Physiol.*, **92**, 22 P., 1938 a et *Arch. Int. Physiol.*, **47**, 321, 1938 b.
- *Ibid.*, **93**, 45 P., 1938 c ;
- *Ibid.*, **94**, 155, 1938 d.

- MANN, TENNENBAUM et QUASTEL. — *Bioch. J.*, **32**, 243, 1938.
- MARNAY et NACHMANSOHN. — *C. R. Soc. Biol.*, **124**, 446 et 942, 1937 a.
 — *Ibid.*, **125**, 41, 1937 b.
 — *Ibid.*, **126**, 785, 1937 c.
 — *J. Physiol.*, **89**, 359, 1937 d et **92**, 37, 1938.
- MAZOUÉ (L. et H.). — *C. R. Soc. Biol.*, **99**, 50, 1928.
- MAZOUÉ (H.). — Thèse de Sciences. Paris, 1930.
- MELTZER et AUER. — *Amer. J. Physiol.*, **11**, 28, 1904.
- MINZ. — *Communic. au 16^e Congrès Int. de Physiol.* Zürich, 1938.
- MONNIER (M.) et BACQ (Z. M.). — *Arch. Intern. Physiol.*, **40**, 485, 1935.
- MORIN. — *Rapport à la 12^e Réunion Assoc. des Physiol.* Louvain, 1938.
- NACHMANSOHN (D.). — *C. R. Soc. Biol.*, **128**, 516, 1938 a.
 — *Ibid.*, **128**, 599, 1938 b.
 — *Ibid.*, **129**, 830, 1938 c.
 — *Presse médicale*, n° 48, p. 492, juin 1938 d.
- OBRADOR et ODORIZ. — *J. Physiol.*, **86**, 269, 1936.
- PI SUNER et RAVENTOS. — *C. R. Soc. Biol.*, **114**, 97, 1933.
- QUERIDO. — *Amer. J. Physiol.*, **70**, 29, 1924.
- RANSON et BILLINGSLEY. — *J. of comp. neurol.*, **29**, 313, 1918.
- RAVENTOS. — *C. R. Soc. Biol.*, **110**, 739, 1932.
 — *C. R. Soc. Biol.*, **114**, 774, 1933.
 — *C. R. Soc. Biol.*, **116**, 1122, 1934.
- ROSENBLUETH et SIMEONE. — *Amer. J. Physiol.*, **122**, 688, 1938 a.
 — *Ibid.*, **122**, 708, 1938 b.
- RUSHTON. — *Communic. au 16^e Congrès intern. de Physiol.* Zurich, 1938.
- SHEN et CANNON. — *Chinese J. Physiol.*, **10**, 359, 1936.
- SIMEONE. — *Amer. J. Physiol.*, **122**, 186, 1938.
- SIMEONE, CANNON et ROSENBLUETH, *Ibid.*, **122**, 94, 1938.
- VEACH et PEREIRA. — *J. physiol.*, **60**, **329**, 1925.
- VINCENT. — *C. R. Soc. Biol.*, **128**, 683, 1938.
- VOGT (M.). — *J. Physiol.*, **86**, 258, 1936.
- WHITTERIDGE. — *J. Physiol.*, **89**, 99, 1937.
- WITANOWSKI. — *Pflüg. Arch.*, **208**, 694, 1925.

4^e PUBLICATIONS CITÉES

DANS LA DEUXIÈME ET LA TROISIÈME PARTIE

- ABUREL et A. et B. CHAUCHARD. — *C. R. Soc. Biol.*, **107**, 1036 et 1269.
- ACHELIS. — *Z. f. d. ges. Neurol. u. Psych.*, **90**, Heft 9110, p. 536, 1932.
- ADRIAN (E. D.). — *J. Physiol.*, **45**, 389, 1912.
- APOSTOLAKI et DERIAUD. — *C. R. Soc. Biol.*, **93**, 1482, 1925.
- AUDIAT (J.). — Thèse de Sciences. Paris, 1935.
- AUDIAT, AUGER et FESSARD. — *C. R. Soc. Biol.*, **107**, 931 et 935, 1931.
 — *Ibid.*, **116**, 880, 1934.
- AUGER, — Thèse de Sciences. Paris, 1935.
- AUGER et FESSARD. — *C. R. Soc. Biol.*, **110**, 1268, 1932, **112**, 644, 1933.
 — *Ibid.*, **122**, 189, 1936.
- BACQ (Z. M.). — *Arch. Int. Physiol.*, **42**, 24 et 47, 1935 a ; **44**, 174, 1937.
- BACQ (Z. M.) et MONNIER. — *Arch. Int. Physiol.*, **40**, 467, 1935 b.

- BARRY (D. T.) et CHAUCHARD (A. et B.). — *Ibid.*, **121**, 642, 1936.
— *Ibid.*, **125**, 217, 1937 a.
— *Ibid.*, **126**, 574, 1937 b.
- BEAUVALLET (M.). — Thèse des Sciences. Paris, 1935.
- BISHOP (G. H.). — *J. of cell and comp. Physiol.*, **1**, 177, 1932.
- BISHOP et ERLANGER. — *Amer. J. Physiol.*, **78**, 630, 1926.
- BLAIR et ERLANGER. — *Amer. J. Physiol.*, **117**, 355, 1936.
- BOEKE. — *Ergebn. d. Physiol.*, **19**, 448, 1921.
- BOLLY et BACQ. — *C. R. Soc. Biol.*, **127**, 1459, 1938.
- BOLLY et COPPÉE. — *C. R. Soc. Biol.*, **127**, 1461, 1938.
- BOLSI et VISINTINI. — *Boll. della soc. Ital. d. Biol. Sperim.*, IX, fasc. 4, 1934.
- BONNARDEL. — *Arch. Int. Physiol.*, **47**, 149, 1938.
- BONNET (V.). — *C. R. Soc. Biol.*, **124**, 993 et 996, 1937.
- BORUTTAU et FRÖHLICH. — *Arch. f. die gesamte Physiol.*, **105**, 444, 1904 a.
— *Zeitsch. of. allg. Physiol.*, **3**, 455, 1903 et **4**, 293, 1904 b.
- BOUCKAERT (J. J.). — *Arch. Int. Pharmac. et Th.*, vol. 34, 1928.
- BOUMAN. — *J. Physiol.*, **88**, 329, 1936.
- BOURGUIGNON (G.). — *C. R. Soc. Biol.*, **93**, 348, 1925.
- BOURGUIGNON (G.) et LAUGIER (H.). — *C. R. Soc. Biol.*, **72**, 416, 1912.
- BREMER (F.). — *Bull. et Ann. Soc. R. Sciences Méd. et Nat. de Bruxelles*, nos 6-7, 1926.
— *Arch. Int. Pharmac. et Th.*, **38**, 300, 1930.
— *Ann. de Physiol.*, **9**, n° 4, 1933.
- BREMER et DELOYERS (L.). — *C. R. Soc. Biol.*, **95**, 232, 1926.
- BREMER et GÉRARD (P.). — *C. R. Soc. Biol.*, **92**, 1327, 1925 et **94**, 1035, 1926.
- BREMER et HOMÈS. — *Mém. Ac. royale de Belgique*, **11**, fasc. 8, 1931.
- BREMER et RIJLANT (P.). — *C. R. Soc. Biol.*, **91**, 110, 1924 et **92**, 199 et 1329, 1925.
- BREMER et TITECA (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, **103**, 926, 1930 ; **115**, 413, 1934 a, et **118**, 371, 1934 b.
- CANNON et ROSENBLUETH. — *C. R. Soc. Biol.*, **124**, 1262, 1937.
- CARDOT (H.). — *J. de Physiol. et Path. gén.*, **14**, 737, 1912.
- CARDOT et LAUGIER. — *J. de Physiol. et Path. gén.*, **14**, 476, 1912.
— *C. R. Soc. Biol.*, **76**, 249, 1914.
- CARDOT et RÉGNIER. — *Bull. Sc. pharmacol.*, **33**, 10, 1926 a.
— *C. R. Soc. Biol.*, **95**, 1247, 1926 b.
— *J. de Physiol. et Path. gén.*, **25**, 37, 1927.
- CHAUCHARD (A. et B.). — *C. R. Soc. Biol.*, **84**, 647 et 826, 1921.
— *Ibid.*, **92**, 955, 1925 a.
— *Ibid.*, **93**, 28, 1925 b.
— *Ibid.*, **94**, 1224, 1926 a et *Ann. de Physiol.*, **1-6-1925 c**.
— *Ibid.*, **95**, 279, 1926 b et **95**, 370, 1926 c.
— *Ibid.*, **114**, 907, 1933.
— *Ibid.*, **115**, 1584, 1934.
— *Ibid.*, **118**, 1175, 1935.
— *J. physiol. U. R. S. S.*, 1938.
- CHAUCHARD (A. et B.) et ANGELESCO. — *C. R. Soc. Biol.*, **110**, 459, 1932.
- CHAUCHARD (A. et B.) et CZARNECKI. — *Ibid.*, **100**, 1114, 1929.
- CHAUCHARD (A. et B.) et DRABOWITCH. — *Ibid.*, **122**, 57, 1936.
- CHAUCHARD (A. et B.) et FIESCHI. — *Ibid.*, **114**, 1062, 1933.
- CHAUCHARD (A. et B.) et HURYNOVICZ. — *Ibid.*, **97**, 1618, 1927.

- CHAUCHARD (A. et B.) et KLEITMANN. — *Ibid.*, **92**, 163, 1925 ; **100**, 398 et 923, 1929.
- CHAUCHARD (A. et B.) et MAZOUÉ (H.). — *Ibid.*, **97**, 363, 1927.
- CHAUCHARD (A. et B.) et SARADJICHWILI. — *Ibid.*, **99**, 53, 1928.
- CHAUCHARD (A. et B.) et CHAUCHARD (Paul). — Volume jubilaire de L. STERN. Moscou, 1935.
- *C. R. Soc. Biol.*, **124**, 532, 1937 *a*.
- *Ibid.*, **125**, 277, 1937 *b* et **126**, 1167, 1937 *c*.
- *Ibid.* **126**, 1171, 1937 *d*.
- *Ibid.*, **127**, 177, 1938 *a* et *Ann. Physiol.*, **14**, 486, 1938 *b*.
- *C. R. Ac. Sc.*, **206**, 1996, 1938 *c*.
- CHAUCHARD (Paul). — *C. R. Soc. Biol.*, **117**, 348, 1934 et **121**, 1600, 1936.
- *C. R. Ac. Sc.*, **204**, 905, 1937.
- *C. R. Soc. Biol.*, **127**, 181, 1938 *a*.
- *Ibid.*, **127**, 284, 1938 *b*.
- *C. R. Soc. Biol.*, **127**, 1237 et 1240, 1938 *c* et **129**, 50, 1938 *d*.
- *Bull. Ac. Médecine Paris*, **119**, 583, 1938 *e*.
- CHAUCHARD (Paul et Jacqueline). — *C. R. Soc. Biol.*, **124**, 626, 629, 729, 810, 1937.
- *C. R. Soc. Biol.*, **128**, 756, 1938.
- CHAUCHARD (Paul) et LÉGER (L.). — *C. R. Soc. Biol.*, **126**, 961, 1937.
- COPPÉE et PEUGNET. — *C. R. Soc. Biol.*, **123**, 283, 1936.
- DAVIS, FORBES, BRUNSWICK et HOPKINS. — *Amer. J. Physiol.*, **82**, 177, 1925.
- DENDRINOS. — *Pflüg. Arch.*, **88**, 1902.
- DÉRIAUD et LAUGIER (H.). — *C. R. Soc. Biol.*, **85**, 324, 1921.
- DUMONT (P.). — *C. R. Soc. Biol.*, **110**, 1257, 1932.
- Thèse de Sciences. Paris, 1933.
- ENGELMANN. — *Pflüg. Arch. f. d. ges. Phys.*, **63**, 400, 1896.
- FABRE (Ph.). — *C. R. Soc. Biol.*, **109**, 942, 1932.
- FABRE et FAIDHERBE. — *C. R. Ac. Sc.*, **196**, 134, 1933.
- FELDBERG et MINZ. — *Arch. f. exp. Pathol.*, **163**, 66, 1932.
- FESSARD. — *C. R. Soc. Biol.*, **113**, 1171, 1933.
- Hermann. Paris, 1936.
- FIESCHI. — Thèse d'Ingénieur. Docteur. Paris, 1934.
- FLORKIN. — *Arch. Int. Physiol.*, **30**, 88, 103, 109 et 294, 1928.
- FONTÈS (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, **93**, 1545, 1925.
- FREDERICQ (H.). — *Arch. Int. Physiol.*, **25**, 153, 1925.
- *Bull. Acad. de Méd. de Belgique*, pp. 442 et 735, 1924 et p. 272, 1931.
- FRÖHLICH. — *Zt. f. allg. Physiol.*, **3**, 148, 1904.
- GASSER et ERLANGER. — *Amer. J. Physiol.*, **80**, 522, 1927.
- GAUDIN. — Thèse de Sciences. Paris, 1936.
- GAUTRELET. — *La Médecine*, p. 742, 1935.
- GÉRARD. — *Amer. J. Physiol.*, **92**, 498, 1930.
- GLEY et BOUCKAERT (J. J.). — *C. R. Soc. Biol.*, **96**, 770 et 1379, 1927.
- GRUNHAGEN. — *Pflüg. Arch.*, **6**, 157, 1872.
- HERMANN (L.). — *Arch. f. d. ges. Physiol.*, **67**, 257 et **71**, 277, 1898.
- HERMANN (H.). — 11^e Réunion Assoc. de Physiol. C. R., p. 374, Paris, 1937.
- HERMANN et JOURDAN. — *C. R. Soc. Biol.*, **118**, 248, 1934 ; **121**, 1484, 1936 et **124**, 1108, 1937 *a*.
- *Ibid.*, **119**, 199, 1935 et **125**, 668, 1937 *b*.

HERMANN, MORIN, JOURDAN et VIAL. — *C. R. Soc. Biol.*, **122**, 579, 1936.

— *Ibid.*, **124**, 171, 1937.

— *Ibid.*, **127**, 315, 613 et 617, 1938 ; **128**, 676, 1938 et **129**, 843, 1938 a.

— *Ibid.*, **127**, 1131 et 1493, 1938 b.

HODGKIN. — *J. Physiol.*, **90**, 183 et 211, 1937.

HURYNOWICZ (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, **98**, 422, 1928.

HUT (L. J.). — *Acta brev neerland. Physiol.*, **1**, 174, 1931.

JASPER et MONNIER. — *C. R. Soc. Biol.*, **112**, 233, 1933.

JASPER et PEZARD. — *C. R. Ac. Sc.*, **198**, 499, 1934.

JOURDAN et BARRIER. — *C. R. Soc. Biol.*, **126**, 1021, 1937.

KEN KURE. — *Klin. Woch.*, **1**, 477, 1936.

KNOEFEL. — *Amer. J. Physiol.*, **117**, 638, 1936.

LAPICQUE (L.). — *C. R. Ac. Sc.*, **155**, 70, 1912.

— *Ann. de Physiol.*, **1**, 132, 1925.

— *C. R. Soc. Biol.*, **100**, 822, 1929.

— *Arch. Int. pharmac. et th.*, **38**, 209, 1930.

— *C. R. Soc. Biol.*, **117**, 579, 1934.

— *Ibid.*, **123**, 484, 1936 a.

— *Ibid.*, **122**, 172, 1936 b.

— *C. R. Ac. Sc.*, **205**, 502 et 530, 1937.

— *C. R. Soc. Biol.*, **128**, 688, 1938.

— *Traité de Physiol. Roger Binet*, t. 8, p. 83.

LAPICQUE (L. et M.). — *C. R. Ac. Sc.*, **150**, 796, 1910 et *C. R. Soc. Biol.*, **72**, 797, 1912 a.

— *Ibid.*, **73**, 283, 1912 b.

— *Ibid.*, **74**, 1012, 1913.

— *Ibid.*, **76**, 230, 1914 a.

— *Ibid.*, **77**, 288, 1914 b.

— *Ibid.*, **85**, 210, 1921.

— *Ibid.*, **99**, 1390, 1928.

— *Ibid.*, **114**, 510, 1933.

— *Ibid.*, **121**, 603, 1936 a.

— *Ibid.*, **122**, 859, 1936 b.

LAPICQUE (L.), GASSER et DESOILLE. — *C. R. Soc. Biol.*, **92**, 9, 1925.

LAPICQUE (L.) et LAUGIER. — *C. R. Soc. Biol.*, **69**, 46, 1910.

LAPICQUE (L. et M.) et LEGENDRE. — *C. R. Ac. Soc.*, **158**, 803 et 1592, 1914.
— *C. R. Soc. Biol.*, **77**, 54, 1914.

LAPICQUE et PÉZARD. — 12^e Réunion de l'Assoc. des Physiol., Louvain, 1938.

LAPICQUE (M.). — *Journ. de Physiol. et Path. gén.*, **19**, 127, 1921.

— *Ibid.*, **20**, 488, 1922.

— *C. R. Soc. Biol.*, **88**, 46, 1923.

— *Ibid.*, **111**, 957, 1932.

LAPICQUE (M.) et NATTAN-LARRIER. — *C. R. Soc. Biol.*, **94**, 808, 1926.

LAPICQUE (M.) et VEIL (C.). — *C. R. Soc. Biol.*, **82**, 153, 1919.

LAPICQUE (M.) et WEIL (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, **77**, 291, 1914.

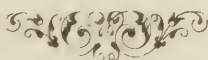
LAUBENDER et SAUM. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, **171**, 619, 1933.

LASSALLE. — *C. R. Soc. Biol.*, **98**, 273, 1928 et *Ann. Physiol.*, **4**, 323, 1928.

LAUGIER (H.). — Thèse de Sciences, Paris, 1921.

LÉVY (J.) et JUSTIN-BESANÇON. — *Rapp. du Congrès français de Médecine*, t. 3, Paris, 1936.

- LILLIE (R. S.). — *Amer. J. Physiol.*, **34**, 414 et *J. of gen. Physiol.*, **7**, 477, 1924.
- MARNAY et NACHMANSOHN. — *C. R. Soc. Biol.*, **125**, 1005, 1937.
- MERLEVEDE. — *C. R. Soc. Biol.*, **115**, 1418, 1934.
- MONNIER (A. M.). — *Arch. Int. Physiol.*, **37**, 337, 1933.
- *C. R. Soc. Biol.*, **121**, 1326, 1936.
- MONNIER (A. M.) et DUBUISSON. — *Arch. Int. Physiol.*, **34**, 25, 1931.
- *Ibid.*, **38**, 180 et 207, 1934.
- MONNIER et GAUDIN. — *C. R. Soc. Biol.*, **122**, 644, 1936.
- MONNIER et JASPER. — *Ibid.*, **110**, 286 et 547, 549, 1932 et *C. R. Ac. Sc.*, **194**, 2240, 1932.
- NATTAN-LARRIER. — Thèse de Sciences. Paris, 1928.
- NIVET. — *C. R. Soc. Biol.*, **116**, 1013, 1934.
- *Ibid.*, **127**, 1227, 1938.
- NOLF (P.). — *Rapport à la 12^e Réunion de l'Assoc. des Physiol.* Louvain, 1938.
- PAULIAN et PAULIAN de FÉLICE. — *C. R. Soc. Biol.*, **119**, 394, 1935.
- RAAFLAUB (U.). — *Zeitschr. f. Biol.*, **63**, 477, 1914.
- RÉGNIER (J.). — Thèse de Doctorat Méd. Paris, 1929.
- RÉGNIER et VALETTE. — *Bull. Soc. Pharm.*, **36**, 284, 1929.
- RIGAL. — *C. R. Soc. Biol.*, **111**, 687, 1932.
- RIJLANT. — *Arch. Int. Physiol.*, **33**, 325, 1931.
- RIZZOLO. — Thèse de Sciences. Paris, 1928.
- SCHILTZ (E.) et VEIL (C.). — *C. R. Soc. Biol.*, **109**, 1190, 1932.
- SCHRIEVER et PERSCHMANN. — *Pflüg. Arch.*, **237**, 519, 1936.
- SGROSSO. — *C. R. Soc. Biol.*, **120**, 270, 1935.
- SIVADJIAN. — *Bull. Sc. Pharmac.*, **40**, 292, 1933.
- SZPILMANN et LUCHSINGER. — *Pflüg. Arch.*, **24**, 347, 1881.
- TELLO. — *Trav. du Lab. de Rech. biol. Univ. Madrid*, **V**, 117, 1907.
- TITECA (J.). — *Arch. Int. Physiol.*, **41**, fasc. 1, 1935.
- TOURNADE. — *Traité de Physiol. Roger-Binet*, t. **4**, 526.
- TOURNADE et MALMEJAC. — *C. R. Soc. Biol.*, **111**, 789 et 992, 1932 et **112**, 56, 1933.
- TOURNADE, SARROUY et CHEVILLOT. — *C. R. Soc. Biol.*, **124**, 5, et 100, 1937.
- VEIL (C.). — Thèse de Sciences. Paris, 1919 ; *C. R. Soc. Biol.*, **115**, 845, 1934.
- VERWEJ. — *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 504, 1893.
- WEDENSKY. — *Excitation, inhibition et narcose*. Saint-Petersbourg, 1901.
- WEILL (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, **74**, 308 et 1014, 1913.
- *J. Physiol. et Path. gén.*, **15**, 789, 1913.
- WERIGO. — *Pfl. Arch.*, **76**, 552, 1899.



DEUXIÈME THÈSE

Études physico-chimiques sur les eaux
de la Rance canalisée.

(Appréciation de la salinité par la méthode
conductimétrique).

Vu et approuvé :

Paris, le 14 Janvier 1939.

Le Doyen de la Faculté des Sciences

CH. MAURAIN.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

